

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年9月10日 (10.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/076420 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46, 285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04, 513/04, A61K 31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505, 31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245, 31/495, A61P 3/04, 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002284

(22) 国際出願日: 2004年2月26日 (26.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-049466 2003年2月26日 (26.02.2003) JP
特願2003-400882
2003年11月28日 (28.11.2003) JP
特願2004-031298 2004年2月6日 (06.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2-2-3 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯野 智晴 (INO, Tomoharu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 橋本 憲明 (HASHIMOTO, Noriaki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 中嶋 弘 (NAKASHIMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 高橋 啓治 (TAKAHASHI, Keiji) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP).

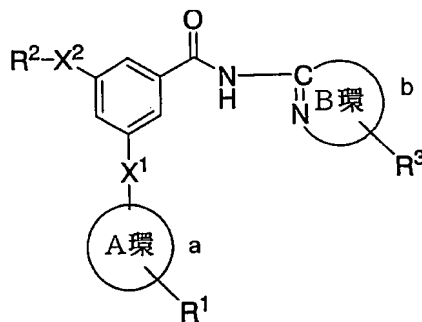
(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2-2-3 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,

[続葉有]

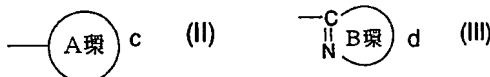
(54) Title: HETEROARYLCARBAMOYLBENZENE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヘテロアリアルカルバモイルベンゼン誘導体



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the following formula (I): (I) [wherein X¹ represents oxygen, etc.; X² represents oxygen, etc.; R¹ represents an alkylsulfonyl or another group on the ring A; R² represents, e.g., C₃₋₇ cyclic alkyl optionally substituted by halogeno, etc.; R³ represents a substituent on the ring B, e.g., lower alkyl; the formula (II) [Chemical formula 1] (II) represents 6- to 10-membered aryl, etc.; and the formula (III) [Chemical formula 1] (III) represents a mono- or bicyclic heteroaryl which optionally has a substituent represented by the R³ in the ring B and in which the carbon atom bonded to the nitrogen atom of the amide group in the formula (I) forms C=N in cooperation with the nitrogen atom of the ring] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The compound and salt function to activate glucokinase and are useful as a therapeutic agent for diabetes.



a...RING A c...RING A

b...RING B d...RING B

[続葉有]

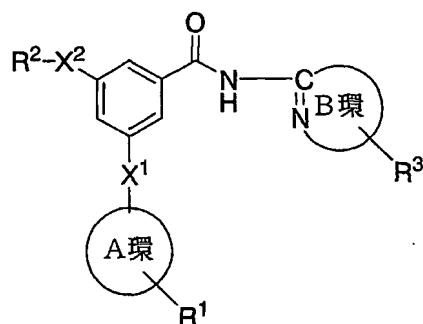
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(57) 要約:

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病の治療剤として有用な下記式 (I)

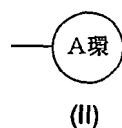


5

(I)

(式中、式中、 X^1 は酸素原子等を示し、 X^2 は酸素原子等を示し、 R^1 は、アルキルスルホニル基等のA環上の基を示し、 R^2 はハロゲン原子等で置換されていてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基等を示し、 R^3 は低級アルキル基等のB環上の置換基を示し、式 (I I)

10 【化1】



は、6乃至10員のアリーール基等を示し、式 (I I I)

【化1】



15 は、前記 R^3 で示される置換基をB環内に有していてもよい、式 (I) のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共に $C=N$ を形成する、単環の又は双環のヘテロアリーール基] で表される化合物で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

ヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体

5 技 術 分 野

本発明は、ヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関する。さらに、新規なヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体に関する。

10 背 景 技 術

グルコキナーゼ (GK) (ATP:D-hexose 6-phosphotransferase, EC 2. 7. 1. 1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼIV) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6 燐酸への反応を触媒する。

- 15 グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III)
- 20 は、.1 mM以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対するKmは、8 mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10 - 15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

- 10年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された (例えば、ガーフィンケル (Garfinkel D) ら著、「コンピュータ モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ (Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of panc

reatic beta-cells)」、アメリカン ジャーナル フィジオロジ (American Journal Physiology)、第247巻 (3Pt2) 1984年、p527-536)。

- 最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは
- 5 全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する (例えば、グルペ (Grupe A) ら著、「トランスジェニック ノックアウト リビール ア クリティカル リクワイヤメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ
- 10 グルコキナーゼ イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス (Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis)」、セル (Cell)、第83巻、1995年、p69-78) が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖
- 15 値が低くなる (例えば、フェレ (Ferre T) ら著、「コレクション ディアベティック アルターネーションズ バイ グルコキナーゼ (Correction of diabetic alterations by glucokinase)」、プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オブ ザ ユーエスエー (Proceedings of
- 20 the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、第93巻、1996年、p7225-7230)。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同
- 25 時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺

伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている（例えば、ピオンネット（Vionnet N）ら著、「ノンセンス ミューテーション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コーजीーズ アーリー-オンセット ノン-インシュリン-ディペンデント ディアベテス メリィタス（Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus）、ネイチャー ジェネティクス（Nature Genetics）、第356巻、1992年、p721-722）。

10 一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す（例えば、グレイサー（Glaser B）ら著、「ファミリーアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテーション（Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation）」、ニュー イングランド ジャーナル メディシン（New England Journal Medicine）、第338巻、1998年、p226-230）。

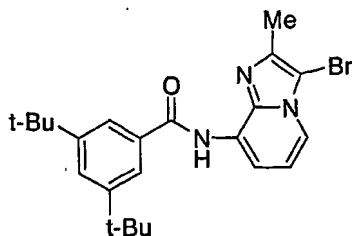
これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのII型糖尿病患者で
20 グルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、II型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢（
25 entromedial hypothalamus, VMH）に局限して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑

制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンスニューロンは生理的なグルコース濃度変化（5－20 mM）に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加え
5 VHMのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのI I型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

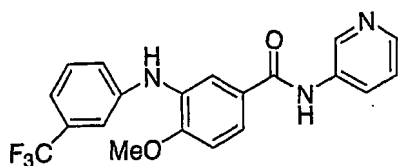
上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。
10

本発明に係るヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体（I）と同じベンゼン環の3及び5位の位置に置換基を有する化合物としては、下記（IV）



(IV)
15 で表される化合物が記載されている。該化合物は、ヘテロアリールカルバモイルベンゼン環の3位及び5位は、共にtert-ブチル基であり、本発明に係る化合物が有する3位及び5位にアルキル基を有する場合はない。また、カルバモイル基の窒素原子に結合しているイミダゾー[1, 2-a]ピリジン
20 が、該イミダゾー[1, 2-a]ピリジル基のピリジン環に含まれるNの位置とカルバモイル基との相対的な位置関係は、本発明に係る化合物の有するカルバモイル基とヘテロアリール基の有する窒素原子との相対的な位置関係とは異なる（例えば、特表平11-505524号公報）。

さらに、ヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体のベンゼン環上に2つの置換基を有する化合物としては、下記式（V）
25

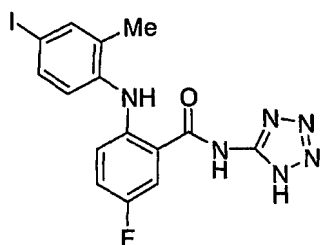


(V)

で表される化合物が記載されている（例えば、特表 2001-526255 号公報）。

- 5 上記特許文献 2 に記載されている化合物は、2つの置換基の一方が、トリフルオロメチルフェニルアミノ基であり、該トリフルオロメチルフェニルアミノ基は、本発明に係る化合物の X¹-A 環-R¹に含まれ、かつ、カルバモイル基の窒素原子に結合する基として、ピリジン環を含む点で本発明に係る化合物の部分構造と共通するが、カルバモイル基の窒素原子と結合するピリジン環中の窒素原子が、
- 10 本発明に係る化合物では、カルバモイル基の窒素原子と結合するピリジン環中の炭素原子の隣に位置するのに対して、上記特許文献 2 に記載された化合物では、カルバモイル基の窒素原子と結合するピリジン環中の炭素原子とさらに、炭素原子を 1 つ介して窒素原子が結合している点において異なり、かつ、メトキシ基の結合位置が本発明に係る化合物の結合位置とは異なる。

15 式 (VI)



(VI)

で表される化合物が記載されている（例えば、特表 2002-509536 号公報）。

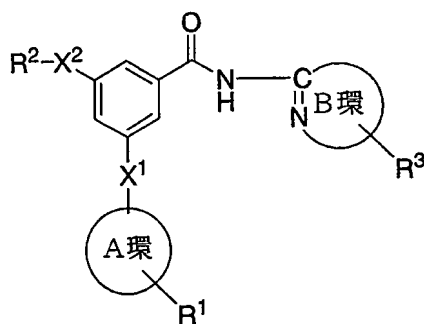
- 20 上記特許文献 3 に記載されている化合物は、ベンゼン環上の 2つの置換基の一方に、2-メチル-4-ヨードフェニルアミノ基を有し、かつ、カルバモイル基

の窒素原子に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有している点で、本発明に係る化合物の構造と共通するが、該 2-メチル-4-ヨードフェニルアミノ基とカルバモイル基との位置関係が本発明に係る化合物の位置関係と異なること、及び、ベンゼン環上の 2つの置換基の他方にフルオロ基を有しているが、本発明に係る化合物はベンゼン環上の置換基には、ハロゲン原子が含まれていない点で異なる。

発明の開示

10 本発明者らは、上記既存の薬剤とは異なる作用により、既存の糖尿病薬を上回る薬効を有し、かつ、新たな薬効を有する新規糖尿病薬を開発すべく、鋭意研究した結果、式 (I) で表される化合物がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)



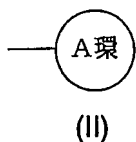
(II)

15

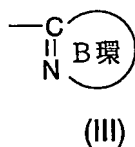
[式中、X¹は酸素原子、硫黄原子又はNHを示し、X²は酸素原子、硫黄原子又はCH₂を示し、R¹は、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、シアノ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される1又は2のA環上に有していてもよい置換基を示し、R²はハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニ

20

- ル基、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、さらに1若しくは2のアルカノイル基又は低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルコキシ基及びN-アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基（該環を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、 X^2 と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい））、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し、 R^3 は低級アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基、アルカノイル基、カルボキシ基、アルコシカルボニル基及びシアノ基から選択される1又は2のB環上に有していてもよい置換基を示し、式（I I）



- 15 は、前記 R^1 で示される置換基を環内に1又は2有していてもよい、6乃至10員のアリール基又は5乃至7員のヘテロアリール基を示し、式（I I I）



- は、前記 R^3 で示される置換基をB環内に1又は2有していてもよい、式（I）のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共にC=Nを形成する、単環の又は双環のヘテロアリール基]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

（2） X^1 がO又はSであり、かつ、 X^2 がO又は CH_2 である前記（1）記載の化合物、

- 25 （3）A環がフェニル基又は5乃至6員のヘテロアリール基である前記（2）記

載の化合物、

(4) A環がフェニル基である前記(2)記載の化合物、

(5) A環が5乃至6員のヘテロアリール基である前記(2)記載の化合物、

(6) R^1 が水素原子、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基である前記(4)又は(5)のいずれかに記載の化合物、

10 (7) R^1 がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基である前記(4)記載の化合物、

(8) R^1 がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基である前記(4)記載の化合物、

15 (9) 前記 R^3 で示されるB環の置換基を該環内に1又は2有していてもよい、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共に $C=N$ を形成する、単環又は双環のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基が、5-アルコキシカルボニル-ピリジン-2-イル基又は、5-カルボキシル-ピリジン-2-イル基である場合を除く)である前記(3)乃至(8)

20 記載の化合物、

(10) B環が、式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該環中の炭素原子と共に $C=N$ を形成する窒素原子の他に、B環内に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1有する、前記(7)に記載の化合物、

25 (11) R^2 がハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アミノ基(該アミノ基は、さらに1又は2の低級アルキル基で置換されていてよい)、アルコキシ基、N-アルキルカルバモイル基又はアルカノイルアミノ基で置換されていてよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基(該環を構成する炭素原子の1つが、酸素原子、NH又はN-アルカノイル基で置換さ

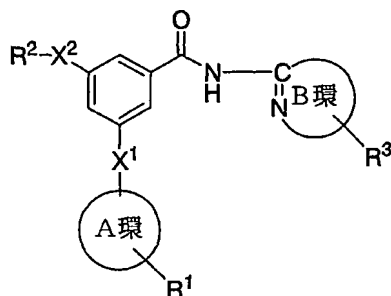
れていてもよい)、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は低級アルケニル基である前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の化合物、

- (12) B環が、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、
5 ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基である前記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物、

- (13) R^3 が低級アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アミノアルキル基又はアルカノイル基である前記
10 (1)乃至(12)のいずれかに記載の化合物、

- (14) R^3 が低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が、低級アルキル基で置換されていてもよい)である前記(1)乃至(12)のいずれかに記載の化合物、

(15) 式(I)



- 15 (I)

- [式中、各記号は前記定義に同じ]で表される化合物が、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-エトキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-シクロペンチルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラ
20

- ン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラゾール-3-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラジン-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(3-メトキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピリミジン-4-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピリミジン-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタン

- スルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシメチル-アリル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-5-(ピペリジン-4-イル-オキシ)-ベンズアミド塩酸塩、5-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル-オキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(4-メチル-チアゾール-2-イル-カルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチルカルバモイル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンスルホニル

- フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-([1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル)-ベンズアミド、6-[5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンゾイルアミノ]ニコチン酸、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-

- メタンスルホニルフェノキシ) -N-(2-メチルチアゾール-4-イル) -
 ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メ
 タンスルホニルフェノキシ) -N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イ
 ル) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2
 5 -イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メトキシ-1
 -メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)
 -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(テ
 トラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒド
 ロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェ
 10 ノキシ) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N
 -(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5-(2-ヒドロキシ-1-メ
 チル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、
 5-イソプロポキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)
 -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-
 15 メチルカルバモイル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) -5-イソプロポキシ-N-チ
 アゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカ
 ルボニルアミノメチル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルアミノメチル-フェノキ
 20 シ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-[4-(1-ヒドロキシ
 -プロピル) -フェノキシ] -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル
 -ベンズアミド、6-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカル
 バモイル) -フェノキシ] -ニコチン酸メチルエステル、3-(5-ヒドロキシ
 メチル-ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾール
 25 -2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メタンスルホニル
 ピリジン-2-イル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-
 アセチル-ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボ
 ニル-ピラジン-2-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ

- ド、3-(5-シアノーピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5,4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、
- 10 5-イソプロポキシ-3-(4-メチル-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソ
- 15 プロポキシ-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファニル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-3-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、
- 20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
- 25

- フェニルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(3-フルオロ-フェニルチオ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メチル-ピリジン-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジ
- 5 アゾール-5-イル)-ベンズアミド、N-[3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジ
- 10 アゾール-5-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-[5-メチル-1, 2, 4-チアジ
- 15 アゾール-3-イル]ベンズアミド、5-(ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル)ベンズ
- 20 アミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピリダジン-3-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(3-イソ
- 25 プロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-

- チアゾール-2-イル] - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、N - (4-シアノ-チアゾール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、
- 5 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (5-メチル-イソチアゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (3-ヒドロキシ-
- 10 シクロペンチルオキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (5-メトキシ-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (チアゾール-
- 15 2-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) ベンズアミド、N - (1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エト
- 20 キシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、N - (5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1-メチル-1H-
- 25 ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (チエノ[3, 2-d] チアゾール-2-イル) ベンズアミド、3 - (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-メタンス

- ルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピ
 ラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-シアノ-フェノキシ)-5-(2
 -ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール
 -3-イル) ベンズアミド、3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)-5-(2
 5 -ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール
 -3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオ
 キシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-
 1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチ
 ル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチ
 10 ル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エタンスルホニル
 フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキ
 サゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エト
 キシ)-3-(4-イソプロピルスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-
 1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチ
 15 ル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5, 6, 6a-テト
 ラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンス
 ルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノ
 キシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-
 1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-アセチルフェノキシ)
 20 -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-
 ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エ
 トキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1, 3,
 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) ベンズアミド、N-(1-エチル
 -1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
 25 シ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒド
 ロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イ
 ルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、
 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メトキシカルボニ
 ルアミノメチル-フェノキシ)-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾー

- ル-5-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェニルスルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-シクロプロピルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-3-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ] プロピオン酸-tert-ブチルエステル、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)-ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(テトラヒドロフラン-

- 3-イル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニル
ピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロ
メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)
5 -N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピ
リジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタ
ンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-フルオロ-1-フルオロメ
チル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミ
10 ド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H
-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ] プロピオン酸、3-(6
-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(ピ
ラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3
-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-
15 3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキ
シ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3
-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)
-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル)
ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-
20 (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベン
ズアミド 5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスル
ホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3
-イル) ベンズアミド、5-(2-クロロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6
-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピ
25 ラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-
エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピ
リジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチ
ル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-
(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル

- ーエトキシ)ー3ー(6ーメタンスルホニルピリジンー3ーイルオキシ)ーNー(3ーメチルー[1, 2, 4]ーチアジアゾールー5ーイル)ベンズアミド、3ー(4ージメチルスルファモイルフェノキシ)ー5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ベンズアミド、
- 5 5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(3ーメタンスルホニルフェノキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(6ーイソプロピルスルホニルピリジンー3ーイルオキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ベンズアミド、3ー(3ークロロー4ーメタンスルホニルフェノキシ)ー5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ー3ー(ピリジンー3ーイルオキシ)ベンズアミド、5ー(2ーフルオロー1ーフルオロメチルーエトキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ー3ー(ピリジンー3ーイルオキシ)ベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ー3ー(ピリジンー4ーイルオキシ)ベンズアミド、5ー(2ーフルオロー1ーフルオロメチルーエトキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ー3ー(ピリジンー4ーイルオキシ)ベンズアミド、2ー[3ー(6ーエタンスルホニルピリジンー3ーイルオキシ)ー5ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイルカルバモイル)ーフェノキシ]プロピオン酸、5ー(2ーフルオロー1ーフルオロメチルーエトキシ)ー3ー(3ーフルオロー4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、
- 10 15 20 25
- (16) 5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニルーフェノキシ)ーNーチアゾールー2ーイルーベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、
- (17) Nー(4ーヒドロキシメチルーチアゾールー2ーイル)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ー5ー(1ーメトキシメチループロポキシ)ーベ

ンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(18) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

- 5 (19) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(20) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズ

- 10 アミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(21) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

- (22) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、
- 15

(23) 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

- 20 (24) 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(25) 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドで

- 25 ある化合物又はその薬学的に許容される塩、

(26) 5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(27) 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(2

ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNー(イソキサゾールー3ーイル)ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(28) 5ー(2ーフルオロー1ーフルオロメチルーエトキシ)ー3ー(6ーメタンスルホニルーピリジンー3ーイルオキシ)ーNー(ピラゾールー3ーイル)

5 ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(29) 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1)ー(3)からなる医薬組成物

(1) 式(I)で表される化合物、

(2) 以下の(a)ー(g)からなる群より選択される1又は2以上の化合物

10 (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビスーグアニド

(c) PPAR アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

15 (f) α ーグルコシダーゼ 阻害剤、及び

(g) インスリン

(3) 薬学的に許容される担体、

(30) 前記(1)乃至(28)のいずれかに記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤、

20 (31) 前記(1)乃至(28)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤、及び

(32) 前記(1)乃至(28)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防のための薬剤、に関する。

25 以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、好ましくは炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有する

- アルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。
- 10 「低級アルケニル基」とは、炭素数1~6の直鎖状又は分岐状の低級アルケニル基をいい、例えばビニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ペンテニル基等が挙げられる。

- 「アルコキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記低級アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、
- 15 ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

- 「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を当該ヘテロアリール基内に、1乃至3有する5乃至7員の
- 20 単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリル基、
- 25 イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の1つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジアルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、「ジアルキルカルバモイル基」としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基を構成する水素原子の1つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えばアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、

イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイルアミノ基」とは、前記アルカノイル基とアミノ基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- 5 「アルカノイルアミノアルキル基」とは、前記アルキル基の水素原子の1つが、前記アルカノイルアミノ基で置換された基を意味し、例えばアセチルアミノメチル基、エチルカルボニルアミノメチル基、メチルカルボニルアミノエチル基、イソプロピルカルボニルアミノメチル基等が挙げられる。

- 「アルキルチオ基」とは、前記アルキル基と硫黄原子とが結合した基を意味し、
10 例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- 15 「アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アルキルスルホニル基でモノ置換された基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基又はイソプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

- 「アルコキシカルボニル基」とは、カルボキシ基の水素原子を前記アルキル
20 基で置換した基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 「アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1つが、前記
アルコキシカルボニル基で置換された基を意味し、例えばメトキシカルボニルア
ミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、イソプロ
25 ピルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニルアミノアルキル基」とは、前記アルキル基の水素原子
の1つが、前記アルコキシカルボニルアミノ基で置換された基を意味し、例えば
メトキシカルボニルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、イソ
プロピルカルボニルアミノエチル基等が挙げられる。

「アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基中の NH_2 の水素原子の1つが前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

- 5 「ジアルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基中の NH_2 の2つの水素原子が、同一又は異なる前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

- 本発明に係る前記式(I)で表される化合物について更に具体的に開示するために、式(I)において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

式(II)



(II)

は、前記 R^1 で示される置換基を環内に1又は2有していてもよい、6乃至10員のアリール基又は5乃至7員のヘテロアリール基を示す。

- 15 A環が示す「6乃至10員のアリール基」としては、例えばフェニル基、ナフチル基が挙げられ、これらのうち、フェニル基が好ましい。

A環が示す「5乃至7員のヘテロアリール基」としては、前記定義の「ヘテロアリール基」のうち、「5乃至7員のヘテロアリール基」と同義のものが挙げられ、これらのうち、5乃至6員のヘテロアリール基が好ましい。

- 20 A環が示す「5乃至7員のヘテロアリール基」としては、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基が好ましく、中でもトリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基がより好ましく、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基がさらに好ましい。

A環としては、チアジアゾリル基、フェニル基又はピリジル基が好ましく、フ

エニル基又はピリジル基がより好ましい。

また、A環は、 R^1 で示される置換基を該環内に1又は2有していてもよい。

ここで、 R^1 は、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される基を示し、A環上に該置換基を2有している場合には、これらの置換基は、同一又は異なってもよい。

R^1 としては、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基又はアルコキシカルボニルアミノアルキル基が好ましく、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基又はアルコキシカルボニルアミノアルキル基がさらに好ましく、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、ハロゲン原子又はヒドロキシアルキル基がさらに好ましく、アルキルスルホニル基が特に好ましい。

A環が該環内に R^1 を有している場合には、 R^1 が結合するA環上の位置は、特に限定されず、結合可能な位置であればよい。

A環がフェニル基である場合には、 R^1 のフェニル基上の結合位置は、 X^1 と該フェニル基との結合に対して、パラ位に位置することが好ましい。

X^1 は、O、S又はNHを示し、これらのうち、O又はSが好ましく、Oがより好ましい。

従って、 $-X^1-A環-R^1$ としては、 X^1 がOであり、かつ、A環がフェニル基である場合には、具体的には、例えば4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシプロピル)-フェノキシ基、4-メタンスルホニ

- ルフェノキシ基、4-メチルカルボニルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-エチルカルボニルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-メタンスルホニルアミノメチルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-メタンスルホニル-2-フルオロフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、4-メチルフェニルオキシ基、4-トリフルオロメチルフェニルオキシ基、3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-ジメチルスルファモイルフェノキシ基、
- 5 3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基が挙げられ、これらのうち、4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メチルカルボニルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-エチルカルボニルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-メ
- 10 タンスルホニルアミノメチルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-メタンスルホニル-2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-ジメチルスルファモイルフェノキシ基、3-クロロ-4-メタン
- 15 スルホニルフェノキシ基が好ましく、4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メチルカルボニルフェノキシ基、4-エチルカルボニルフェノキシ基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-メ
- 20 タンスルホニルアミノメチルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-フルオロ-4-メ
- 25 タンスルホニルフェノキシ基、4-ジメチルスルファモイルフェノキシ基、3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ基がより好ましく、中でも4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メチルカルボニルフェノキシ

基、4-エチルカルボニルフェノキシ基又は4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ基がさらに好ましく、中でも4-メタンスルホニルフェノキシ基が特に好ましい。

- また、 X^1 がSであり、かつ、A環がフェニル基である場合には、 $-X^1-A$ 環
- 5 $-R^1-$ としては、具体的には、例えば4-フルオロフェニルスルファニル基、4-メチルフェニルスルファニル基、4-トリフルオロメチルフェニルスルファニル基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェニルスルファニル基、4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基、4-メチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-エチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-メチルカル
- 10 バモイルフェニルスルファニル基、4-ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-メチルスルホニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-メトキシカルボニルフェニルスルファニル基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基、4-
- 15 シアノフェニルスルファニル基等が挙げられ、これらのうち、4-フルオロフェニルスルファニル基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェニルスルファニル基、4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基、4-メチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-エチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-メチルカルバモイルフェニルスルファニル基、4-ジメチルカルバモイル
- 20 フェニルスルファニル基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-メチルスルホニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基又は4-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基が好ましく、4-(1-ヒドロキシエチル)フェニルスルファニル基、4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基、4-
- 25 -メチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-エチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-メチルスルホニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基又は4-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基がより好ましく、中でも4-(1-ヒドロキシエチル)

ル)ーフェニルスルファニル基、4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基、
4-メチルカルボニルーフェニルスルファニル基、4-エチルカルボニルーフェ
ニルスルファニル基又は4-ヒドロキシメチルーフェニルスルファニル基がさら
に好ましく、中でも4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基が特に好まし
5 い。

X^1 がSであり、かつ、A環が5乃至7員のヘテロアリール基である場合には、
ー X^1 ーA環ー R^1 ーとしては、具体的には、例えば5-シアノーピリジン-2-
イルスルファニル基、5-ブロモピリジン-2-イルスルファニル基、5-メ
トキシカルボニルーピリジン-2-イルスルファニル基、5-ヒドロキシメチル
10 ーピリジン-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イ
ルスルファニル基、5-メチルーピリジン-2-イルスルファニル基、5-トリ
フルオロメチルーピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-2イルスル
ファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、6-メチルーピリジン-3-イ
ルスルファニル基、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、
15 5-メチルチオー[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、5
-メタンスルホニル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、
[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イルスルファニル基、フラン-3-イルス
ルファニル基、チオフェン-3-イルスルファニル基、ピロール-3-イルスル
ファニル基、イミダゾール-2-イルスルファニル基、チアゾール-2-イルス
20 ルファニル基、オキサゾール-2-イルスルファニル基、イソキサゾール-3-
イルスルファニル基、ピラジン-2-イルスルファニル基、ピリミジン-2-イ
ルスルファニル基、ピリダジン-3-イルスルファニル基、3H-ピラゾール-
3-イルスルファニル基等が挙げられ、これらのうち、5-ブロモピリジン-
2-イルスルファニル基、5-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イルスルファ
25 ニル基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-
2イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、[1, 3, 4]チ
アジアゾール-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニル[1, 3, 4]
チアジアゾール-2-イルスルファニル基、[1, 2, 4]-トリアゾール-3-
イルスルファニル基、フラン-3-イルスルファニル基、チオフェン-3-イ

ルスルファニル基、ピロール-3-イルスルファニル基、イミダゾール-2-イルスルファニル基、チアゾール-2-イルスルファニル基、オキサゾール-2-イルスルファニル基、イソキサゾール-3-イルスルファニル基、ピラジン-2-イルスルファニル基、ピリミジン-2-イルスルファニル基、ピリダジン-3-イルスルファニル基、3H-ピラゾール-3-イルスルファニル基が好ましく、
5 中でも5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルスルファニル基、5-メタン
スルホニルピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルファニル
基、ピリジン-4-イルスルファニル基、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-
イルスルファニル基、5-メタンスルホニル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-
10 -イルスルファニル基、[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イルスルファニル
基、チアゾール-2-イルスルファニル基又はピラジン-2-イルスルファニル
基がより好ましく、中でも5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルスルファ
ニル基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-
2-イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、[1, 3, 4]チ
15 アジアゾール-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニル[1, 3, 4]
チアジアゾール-2-イルスルファニル基、[1, 2, 4]-トリアゾール-3-
イルスルファニル基又はチアゾール-2-イルスルファニル基がさらに好まし
く、中でもピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル
基、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、[1, 2, 4]
20 -トリアゾール-3-イルスルファニル基又はチアゾール-2-イルスルファニ
ル基が特に好ましい。

X^1 がOであり、かつ、A環が5乃至7員のヘテロアリール基である場合には、
- X^1 -A環- R^1 としては、具体的には、例えばピリミジン-4-イルオキシ基、
ピリダジン-3-イルオキシ基、ピラジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-
25 イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ヒドロキシ
-ピリジン-4-イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオ
キシ基、5-メチルカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-(1-ヒド
ロキシエチル)-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシカルボニルアミノ
メチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イ

- ルオキシ基、5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-シア
ノ-ピリジン-2-イルオキシ基、5-プロモ-ピリジン-2-イルオキシ基、
5-ジメチルカルバモイル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシカルボ
ニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニルアミノメチル-ピリ
5 ジン-2-イルオキシ基、5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ
基、5-メチルカルボニル-イミダゾール-2-イルオキシ基、6-ヒドロキシ
メチル-ピリミジン-2-イルオキシ基、6-メチルカルボニル-ピリミジン-
2-イルオキシ基、6-メタンスルホン-ピリミジン-2-イルオキシ基、6-
ヒドロキシメチル-ピリダジン-3-イルオキシ基、6-メチルカルボニル-ピ
10 リダジン-3-イルオキシ基、6-メタンスルホン-ピリダジン-3-イルオキシ
基、5-ヒドロキシメチル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボ
ニル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホン-ピラジン-2-イル
オキシ基、6-エタンスルホン-ピリジン-3-イルオキシ基、6-メタンスル
ホン-ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-
15 4-イルオキシ基、6-イソプロピルスルホン-ピリジン-3-イルオキシ基等
が挙げられ、これらのうち、ピリミジン-4-イルオキシ基、ピリダジン-3-
イルオキシ基、ピラジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、2-
ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-
イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチ
20 ルカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-(1-ヒドロキシエチル)-
ピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシカルボニルアミノメチル-ピリジン-
2-イルオキシ基、5-メタンスルホン-ピリジン-2-イルオキシ基、5-
プロモ-ピリジン-2-イルオキシ基、5-ジメチルカルバモイル-ピリジン-
2-イルオキシ基、5-メチルカルボニルアミノメチル-ピリジン-2-イルオ
25 キシ基、5-メチルカルボニル-イミダゾール-2-イルオキシ基、6-ヒドロ
キシメチル-ピリミジン-2-イルオキシ基、6-メチルカルボニル-ピリミジ
ン-2-イルオキシ基、6-メタンスルホン-ピリミジン-2-イルオキシ基、
6-ヒドロキシメチル-ピリダジン-3-イルオキシ基、6-メチルカルボニル-
ピリダジン-3-イルオキシ基、6-メタンスルホン-ピリダジン-3-イル

- オキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピラジン-2-イルオキシ基、6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、6-メタン
- 5 - 4-イルオキシ基が好ましく、中でもピラジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシカルボニル
- 10 アミノメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニルアミノメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピラジン-2-イルオキシ基、6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、6-メタン
- 15 ルホニルピリジン-3-イルオキシ基がより好ましく、中でも2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-2-イルオキシ基又は5-メタンスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、6-メ
- 20 ンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基がさらに好ましい。

X^2 は、O、S又は CH_2 を示し、これらのうち、O又は CH_2 が好ましく、Oがより好ましい。

- R^2 は、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキ
- 25 シ基、アミノ基（該アミノ基は、1若しくは2のアルカノイル基又は低級アルキル基で更に置換されていてもよい）、アルコキシ基及びN-アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を1又は2有していてもよい、炭素数3乃至7の環状アルキル基、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は低級アルケニル基を示す。

R^2 が示す「ハロゲン原子」とは、前記定義と同様の基が挙げられる。これらのうち、

塩素原子又はフッ素原子が好ましい。

R^2 が示す「アルコキシカルボニル基」とは、前記定義のアルコキシ基を有するカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、
5 プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

R^2 が示す「炭素数3乃至7の環状アルキル基」としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、これらのうち、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基が好ましく、シクロペンチル基がより好ましい。

R^2 が、炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する場合には、該環を構成する炭素原子であって、 X^2 と結合する炭素原子を除いた任意の炭素原子の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい。

15 R^2 が示す「炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（ X^2 と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されている基」としては、該炭素原子が、酸素原子、NH又はN-アルカノイル基で置換されている場合が好ましく、酸素原子又はN-アルカノイル基で置換されている場合がより好ましい。該 R^2 としては、より具体的には、例
20 えばテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-アセチルピペリジニル基が好ましく、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基又はN-アセチルピペリジニル基がより好ましい。

R^2 が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルキル基」としては、前記定義と同意義の低級アルキル基を示す。該低級アルキル基としては、エチル基、プロピル基、
25 イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基が好ましく、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基がより好ましい。

R^2 が示す「低級アルケニル基」としては、前記定義と同様のものが挙げられ、これらのうち、プロペニル基、イソプロペニル基、イソブテニル基が好ましく、イソプロペニル基がより好ましい。

R^2 としては、炭素数3乃至7の環状アルキル基、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、 X^2 と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されている基が好ましく、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、 X^2 と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されている基が好ましい。

従って、 $-X^2-R^2$ としては、例えば、プロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、3-メトキシ-2-メチルプロピル基、2-メトキシメチルプロピル基、4-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、2-ヒドロキシメチルブチル基、3-ヒドロキシブチル基、3-メトキシブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシブチル基、3-メチルカルバモイルプロピル基、3-アセチルアミノ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシメチル-3-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、エトキシ基、イソプロポキシ基、2-メトキシ-1-メチルエトキシ基、1-メトキシメチルプロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロポキシ基、1-ヒドロキシメチルプロポキシ基、2-アミノ-1-エトキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、2-メトキシプロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、1-カルボキシエトキシ基、2-メチルカルバモイルエトキシ基、2-アセチルアミノ-1-メチルエトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、2-ヒドロキシシクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロフラン-2-イルオキシ基、テトラヒドロフラン-4-イルオキシ基、ピペリジン-4-イルオキシ基、ピペリジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-2-イルオキシ基、1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ基、1-アセチルピペリジン-3-イルオキシ基、3-アリルオキシ基、3-イソプロペニルオキシ基、1-メチルアリルオキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチルエト

- キシ基、2-フルオロ-1-メチル-エトキシ基、2-クロロ-1-メチル-エトキシ基等が挙げられ、これらのうち、エトキシ基、イソプロポキシ基、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、1-メトキシメチル-プロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ基、1-ヒドロキシメチル-プロポキシ基、
- 5 2-ヒドロキシ-プロポキシ基、2-メトキシプロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-エトキシ基、2-メチルカルバモイル-エトキシ基、2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロフラン-2-イルオキシ基、
- 10 テトラヒドロピラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロフラン-4-イルオキシ基、ピペリジン-4-イルオキシ基、ピペリジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-2-イルオキシ基、1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ基、1-アセチル-ピペリジン-3-イルオキシ基、3-イソプロペニルオキシ基、1-メチル-アリルオキシ基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、3-メトキシ-2-メチル-プロピル基、2-メトキシメチル-ブチル基、4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチル基、2-ヒドロキシメチル-ブチル基、3-ヒドロキシ-ブチル基、3-メトキシブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基、3-ヒドロキシ-ブチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、3-アセチルアミノ-2-メチル-プロピル基、2-ヒドロキシメチル-3-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-メチル-エトキシ基、2-クロロ-1-メチル-エトキシ基が好ましく、中でも、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、1-メトキシメチル-プロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ基、1-ヒドロキシメチル-プロポキシ基、2-ヒドロキシ-プロポキシ基、2-メトキシプロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-エトキシ基、2-メチルカルバモイル-エトキシ基、2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ
- 15
- 20
- 25

- 基、1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ基、1-アセチル-ピペリジン-3-イルオキシ基、3-イソプロペニルオキシ基、3-メトキシ-2-メチル-プロピル基、2-メトキシメチル-ブチル基、4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチル基、2-ヒドロキシメチル-ブチル基、3-ヒドロキシ-ブチル基、3-メトキシブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基、3-ヒドロキシ-ブチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、3-アセチルアミノ-2-メチル-プロピル基、2-ヒドロキシメチル-3-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-メチル-エトキシ基がさらに好ましく、中でも、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、1-メトキシメチル-プロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ基、1-ヒドロキシメチル-プロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ基、3-メトキシ-2-メチル-プロピル基、2-メトキシメチル-ブチル基、4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチル基、2-ヒドロキシメチル-ブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基、3-アセチルアミノ-2-メチル-プロピル基、2-ヒドロキシメチル-3-プロペニル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基が特に好ましい。

- 20 B環は、前記式 (I I I)



(III)

で表される基であって、前記式 (I) のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共に $C=N$ を形成する、単環の又は双環のヘテロアリール基を示す。

- 25 ここで、B環が示す「ヘテロアリール基」とは、前記式 (I) で表されるアミド結合と結合したB環中の炭素原子が、窒素原子と共に $C=N$ を形成する式 (I I I) で表される前記定義の「ヘテロアリール基」を意味する。なお、B環内の

C=Nの二重結合の表示は、形式上の表示であって、B環がヘテロアリール基であればよい。

B環としては、該環のヘテロアリール基に5-アルコキシカルボニル-ピリジン-2-イル基又は5-カルボキシル-ピリジン-2-イル基を含まない場合が
5 好ましく、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該環中の炭素原子と共にC=Nを形成する窒素原子の他に、B環内に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1有する単環の又は双環のヘテロアリール基である場合がより好ましい。

さらに、B環としては、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該B環
10 中の炭素原子と共にC=Nを形成する窒素原子の他に、B環内に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1有する単環の又は双環のヘテロアリール基であり、かつ、B環がチアゾール基である場合には、該チアゾール基の5位の置換基がイソプロピル基を含まない場合が特に好ましい。

15 B環が単環である場合には、該単環を構成する原子の数は、5又は6であることが好ましく、5であることがより好ましい。また、B環が双環である場合には、5又は6員の単環とベンゼン環又はピリジン環とが縮合した9乃至10員の双環が好ましく、5員の単環とピリジン環とが縮合した9員の双環がより好ましい。

B環としては、具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリドチアゾリル基又はピラゾリル基が好ましく、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリドチアゾリル基又はピラゾリル基がより
25 好ましい。

B環は、R³で示される置換基を該環内に1又は2有していてもよい。

ここでR³は、低級アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基(該

ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アミノアルキル基、アルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基から選択される基を示す。

5 B環が上記R³を環内に2有している場合には、これらは同一又は異なっていることもよい。

R³のB環上の結合位置は、B環が5乃至7員の単環のヘテロアリール基又は9乃至11員の双環のヘテロアリール基のいずれの場合であっても、B環上の結合可能な位置であれば、特に限定されることはない。

10 R³としては、これらのうち、低級アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アミノアルキル基又はアルカノイル基が好ましく、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイル基がより好ましい。

15 R³としては、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、メトキシエチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基等が挙げられ、これらのうち、メチル基、エチル基、塩素原子、フッ素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノメチル基、アミノエチル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等が好ましく、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチルカルボニル基がより好ましい。

20

25

従って、下記式(VII)

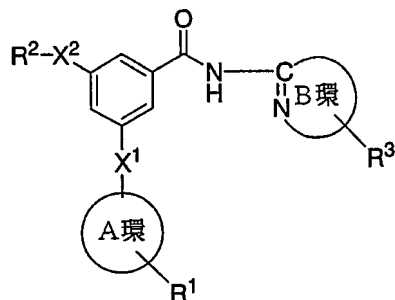


(VII)

- [式中、各記号は前記定義に同じ] で表される基としては、具体的には、例えば
- チアゾール-2-イル基、4-メチル-チアゾール-2-イル基、4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニル-チアゾール-2-イル基、4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル基、4-アミノメチル-チアゾール-2-イル基、4-シアノ-チアゾール-2-イル基、4-シアノ-チアゾール-2-イル基、4-フルオロ-チアゾール-2-イル基、イミダゾール-2-イル基、4-メチル-イミダゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニル-イミダゾール-2-イル基、イソチアゾール-3-イル基、4-ヒドロキシメチル-イソチアゾール-3-イル基、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル基、5-アセチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル基、[1, 2, 4] トリアゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル基、ピラジン-2-イル基、ピリジン-2-イル基、4-メチル-ピリジン-2-イル基、4-メトキシメチル-イミダゾール-2-イル基、4-アセチル-イミダゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-イミダゾール-2-イル基、5-メチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル基、5-フルオロ-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル基、5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-2-イル基、5-アセチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル基、イソキサゾール-3-イル基、4-メトキシメチル-イソキサゾール-2-イル基、5-メチル-イソキサゾール-3-イル基、5-ヒドロキシメチル-イソキサゾール-3-イル基、5-メトキシメチル-イソキサゾール-3-イル基、5-メチルカルボニル-イソキサゾール-3-イル基、5-クロロ-イソキサゾール-3-イル基、5-アミノメチル-イソキサゾール-3-イル基、ピラゾール-3-イル基、4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル基、6-メチル-ピリダジン-3-イル基、チアゾール-4-イル、2-メチル-チアゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾリル-5-イル基、1-

メチル-1H-ピラゾール-3-イル基、が好ましい。

以上より、本発明に係る式 (I)



(I)

- [式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物としては、より具体的には、
- 5 例えば 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-エトキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、
- 10 5-シクロペンチルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-
- 15 -メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-
- 20 -ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラゾール-3-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラジン-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(3-メトキシ-1-メチル-プロ

- ポキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピリミジン-4-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピリミジン-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシメチル-アリル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-

- メタンスルホニルフェノキシ) -N- (4-メチル-チアゾール-2-イル)
 -5- (ピペリジン-4-イル-オキシ) -ベンズアミド塩酸塩、5- (1-ア
 セチル-ピペリジン-4-イル-オキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) -N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、2- [3-
 5 (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (4-メチル-チアゾール-2-イ
 ル-カルバモイル) -フェノキシ] プロピオン酸、5- (3-ヒドロキシ-1-
 メチル-プロポキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5
 - (1-メチルカルバモイル-エトキシ) -N- (4-メチル-チアゾール-2
 10 -イル) -ベンズアミド、5- (2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)
 -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -
 5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、
 5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニル
 15 フェノキシ) -N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ
 -エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2
 -イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ) -3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、N- (4-アセチル-チアゾール-2-イル) -5- (2-ヒドロキシ-1
 20 -メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミ
 ド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (4-ヒドロキシメ
 チル-チアゾール-2-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベ
 ンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル]
 -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニ
 25 ルフェノキシ) -ベンズアミド、3- (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフ
 ェノキシ) -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-チアゾール
 -2-イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -
 3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (5-メチル-チアゾール-2
 -イル) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-

- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- ([1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル) -ベンズアミド、N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル) -ベンズアミド、6- [5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (イソキサゾール-3-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N- (5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (2-メチルチアゾール-4-イル) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N- (2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ)

- シ) -ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルバモイル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルボニルアミノメチル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルアミノメチル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-[4-(1-ヒドロキシ-プロピル) -フェノキシ] -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、6-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-フェノキシ]-ニコチン酸メチルエステル、3-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メタンスルホニルピリジン-2-イル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-アセチル-ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボニル-ピラジン-2-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-シアノ-ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ) -N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル) -N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾ

- ールー2-イルーベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファニル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(テトラヒドロフラン-3-イルーオキシ)-N-チアゾール-2-イル-3-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェニルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、3-(3-フルオロフェニルチオ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メチル-ピリジン-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミド、N-[3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフ

- エノキシ) -N- [5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル] ベン
ズアミド、5-(ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホ
ニルフェノキシ)-N-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イ
ル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-
5-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イ
ル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール
-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-
3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒド
10-ロベンゾチアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メ
チル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピリダジ
ン-3-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
-N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)-3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1
15-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-
メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) ベンズアミド、5-(2-
ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メ
チル-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノ
キシ) ベンズアミド、N-(4-シアノ-チアゾール-2-イル)-5-(2-
20-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メ
タンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタン
スルホニルフェノキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-
25-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキ
シ)-N-(5-メチル-イソチアゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-
ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキ
シ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-
メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-

- メトキシチアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル
-2-メチルプロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-
エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1H-[1, 2,
5 3] トリアゾール-4-イル) ベンズアミド、N-(1-アセチル-1H-ピラ
ゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メ
チル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピラゾ
ール-3-イル) ベンズアミド、N-(5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチ
10 アゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-
(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチ
ルプロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチ
ル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-
メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チエノ
15 [3, 2-d] チアゾール-2-イル) ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-
メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
シ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)
-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-シアノフェノキシ)
20 -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-
ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)
-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-
ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-
3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-
25 -メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ
-1-メチルプロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エタン
スルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
(イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メ

- チル-エトキシ) - 3 - (4-イソプロピルスルホニルフェノキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾール-2-イル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3 - (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-アセチルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 3 - (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) ベンズアミド、N - (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メトキシカルボニルアミノメチル-フェノキシ) - N - (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチル-プロボキシ) - 3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - 5 - (1-メトキシメチル-プロボキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - イソプロボキシ-3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) - 3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェニル

- スルファニル) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-シクロプロピルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(1-メトキシメチル-プロポキシ) -N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -3-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル) -フェノキシ] プロピオン酸-tert-ブチルエステル、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(ピラゾール-3-イル) -ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル) -フェノキシ] プロピオン酸、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-イソプロポキシ-N-(ピ

- ラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-クロロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(3-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-イソプロピルスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン

- 3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-
 エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジ
 ン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エト
 キシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-
 5 4-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エ
 トキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン
 -4-イルオキシ) ベンズアミド、2-[3-(6-エタンスルホニルピリジン
 -3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモ
 イル)-フェノキシ] プロピオン酸、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル
 10 -エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド等である化合物が挙
 げられ、これらのうち、例えば5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホ
 ニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-
 (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフ
 15 エノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-エトキシ-3-(4-
 -メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2
 -イル) ベンズアミド、5-シクロペンチルオキシ-3-(4-メタンスルホ
 ニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタン
 スルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-
 20 チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-
 ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ
 -1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ
 25 -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェ
 ノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チア
 ザール-2-イル)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -5-(3-メトキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-チアゾール-2-イル
 -ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4

- メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-
 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾ-
 ール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メト
 5 キシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノ
 キシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジ
 アゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)
 -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イ
 10 ル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-
 プロポキシ)-ベンズアミド、5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-
 -(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズア
 ミド、5-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェ
 ノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-(4-
 15 -メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-プロポキシ)-N-(4-
 -メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-
 -(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-
 2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシメチル-アリル)-3-(4-
 -メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
 フェノキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、
 5-(3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3-(4-メタンスルホニル
 フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-アセチル-
 -ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-
 25 N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、2-[3-(4-
 -メタンスルホニルフェノキシ)-5-(4-メチル-チアゾール-2-イル-カ
 ルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-
 -プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-
 2-イル-ベンズアミド、5-(2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)

- 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、N- [4 - (1-ヒドロキシ-エチル) - チアゾール-2-イル] -
 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、
 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニル
 5 フェノキシ) - N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ
 -エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2
 -イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ) - 3 -
 (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル) - 5-(2-ヒドロキシ-1
 10 -メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミ
 ド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N-(4-ヒドロキシメ
 チル-チアゾール-2-イル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベ
 ンズアミド、N- [4 - (1-ヒドロキシ-エチル) - チアゾール-2-イル]
 - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニ
 15 ルフェノキシ) - ベンズアミド、3 - (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフ
 ェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N-チアゾール
 - 2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -
 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-(5-メチル-チアゾール-2
 -イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 -
 20 (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-([1, 2, 4] チアジアゾール-
 5-イル) - ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イ
 ル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5-(2-メトキシ-1-メ
 チル-エトキシ) - ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
 シ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-(5-メトキシカルボニ
 25 ル-ピリジン-2-イル) - ベンズアミド、6-[5-イソプロポキシ-3-(4
 -メタンスルホニルフェノキシ) - ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5-(2-
 ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-
 メチル-エトキシ) - N-(イソキサゾール-3-イル) - 3 - (4-メタンス

- ルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N-(5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(2-メチルチアゾール-4-イル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルバモイル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルボニルアミノメチル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルアミノメチル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-[4-(1-ヒドロキシ-プロピル) -フェノキシ] -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、6-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル) -フェノキシ] -ニコチン酸メチルエステル、3-(5-ヒドロキシメチル-ピリ

- ジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-
 ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メタンスルホニルピリジン-2-
 イル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-アセチル-ピ
 リジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル
 5 -ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボニル-ピラジ
 ン-2-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5
 -シアノ-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2
 -ジヒドロ-ピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベン
 10 ズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジ
 ン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソ
 プロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキ
 シ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イ
 ソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)
 15 -N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソ
 プロポキシ-3-(4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファ
 ニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-
 チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 5-イソプロポキシ-3-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスル
 20 ファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-
 3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファ
 ニル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1,
 25 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル
 -ベンズアミド、5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-N-チアゾ
 ール-2-イル-3-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファ
 ニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
 (4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール

- 2-イルスルファニル) -ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル
 -プロポキシ) -N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) -3-([1, 3,
 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ベンズアミド、5-(2-ヒド
 5 ロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-
 イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒ
 ドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェニルスル
 ファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(3-フルオロー
 フェニルチオ) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 10 -3-(ピリジン-4-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(6-メチル
 -ピリジン-3-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホ
 ニルフェノキシ) -N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-
 15 イル) -ベンズアミド、N-[3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾ
 ール-5-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メト
 キシ-1-メチル-エトキシ) ベンズアミド、5-(ヒドロキシ-1-メチルエ
 トキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(3-メトキシ-1,
 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1
 20 -メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1,
 2, 5-チアジアゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1
 -メチル-エトキシ) -N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾ
 ール-5-イル) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-
 (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-[4-(1-ヒドロキシ-1
 25 -メチル-エチル)-チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフ
 ェノキシ) ベンズアミド、N-(4-シアノ-チアゾール-2-イル) -5-(2
 -ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4
 -メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-

- イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メチル-イソチアゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メトキシ-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) ベンズアミド、N-(1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、N-(5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チエノ[3, 2-d] チアゾール-2-イル) ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-シアノ-フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-

1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-イソプロピルスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5, 6, 6 a-テトラヒドロ-3 a H-シクロペンタチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3-(4-アセチルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1 H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチル-フェノキシ)-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニル

- ルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-
 -N-(イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニ
 ルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-
 -(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロ
 5 メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メ
 チル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニ
 ルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(6-エタン
 スルホニルピリジン-3-イルオキシ)-3-(2-メトキシ-1-メチル-エト
 10 キシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-
 (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-
 メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-
 メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピ
 ラゾール-3-イル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル) ベンズアミド、
 15 N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-
 メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)
 ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-
 メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)
 ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-
 20 (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾー
 ル-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イル
 オキシ)-5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メ
 チル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニ
 ルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(ピラゾール-3-
 25 イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)
 -5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベン
 ズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-
 ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズ
 アミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-

- ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-クロロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド等である化合物が好ましく、中でも例えば5-イソ

- プロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(3-メトキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチ

- ループロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール
 - 2-イル-ベンズアミド、5 - (2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)
 - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -
 5 5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、
 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニル
 フェノキシ) - N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ
 -エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2
 -イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ) - 3 -
 10 (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、N- (4-アセチル-チアゾール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1
 -メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミ
 ド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N- (4-ヒドロキシメ
 チル-チアゾール-2-イル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ペ
 15 ンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル]
 - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニ
 ルフェノキシ) -ベンズアミド、3 - (3-フルオロ-4-メタンスルホニル
 フェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N-チアゾール
 - 2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -
 20 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- ([1, 2, 4] チアジアゾー
 ル-5-イル) -ベンズアミド、N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2
 -イル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-メトキシ-1
 -メチル-エトキシ) -ベンズアミド、6 - [5-イソプロポキシ-3 - (4-
 メタンスルホニルフェノキシ) -ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5 - (2-ヒ
 25 ドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N- (イソキサゾール-3-イル) - 3 -
 (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N- (5-ヒドロキシメ
 チル-チアゾール-2-イル) - 5-イソプロポキシ-3 - (4-メタンスルホ
 ニルフェノキシ) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チ
 アゾール-2-イル] - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-

- メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
- 5 -(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、
- 10 N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、N-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、3-(5-アセチル-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
- 15 5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]-
- 20 ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-
- 25

- イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(
 (4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール
 -2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル
 -プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3,
 5 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒド
 ロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-
 イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒ
 ドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェニルスル
 ファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(3-フルオロ-
 10 フェニルチオ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 -3-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メチル
 -ピリジン-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 15 ド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホ
 ニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-
 イル)-ベンズアミド、5-(ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-
 メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾ
 ール-5-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 20 -N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)-3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1
 -メチル-エトキシ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-
 チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ベンズアミ
 ド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホ
 25 ニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズア
 ミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニ
 ルフェノキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、5-(1-ヒドロ
 キシメチル-2-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキ
 シ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1

- ーメチルーエトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (ピラ
ゾール-3-イル) ベンズアミド、N- (5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペン
タチアゾール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) -
3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシ
5 メチループロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (1-
メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (3-フルオロ-4-
メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキ
シ) -N- (1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-
メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-メトキシ-1-メチルーエトキシ)
10 -N- (ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-エチルスルホニル
フェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) -N- (1-メチ
ルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (6-エタンスルホニル
ピリジン-3-イルオキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ)
-N- (1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-
15 エタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ)
-N- (イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-
メチルーエトキシ) - 3 - (4-イソプロピルスルホニルフェノキシ) -N-
(1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロ
キシ-1-メチルーエトキシ) -N- (4-ヒドロキシ-4-メチルー4, 5,
20 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾール-2-イル) - 3 -
(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3 - (4-アセチルフェノ
キシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) -N- (1-メチルー
1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチ
ルーエトキシ) - 3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -N-
25 - (1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒド
ロキシ-1-メチルーエトキシ) - 3 - (4-メトキシカルボニルアミノメチル
-フェノキシ) -N- (3-メチルー1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)
ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチループロポキシ) - 3 - (6-メタン
スルホニルピリジン-3-イルオキシ) -N- (1-メチルー1H-ピラゾール

- 3—イル) ベンズアミド、3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(1—メトキシメチル—プロポキシ)—N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、5—イソプロポキシ—3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(2—ヒドロキシ—1—メチル—エトキシ)—N—(イソキサゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(1—メトキシメチル—プロポキシ)—N—(ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(1—ヒドロキシメチル—プロポキシ)—N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、5—(6—エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—3—(2—メトキシ—1—メチル—エトキシ)—N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(2—メトキシ—1—メチル—エトキシ)—N—(ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、N—(1—エチル—1H—ピラゾール—3—イル)—5—(2—ヒドロキシ—1—メチル—エトキシ)—3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ) ベンズアミド、5—(2—フルオロ—1—フルオロメチル—エトキシ)—3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—N—(ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(2—メトキシ—1—メチル—エトキシ)—N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—イソプロポキシ—N—(ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—イソプロポキシ—N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(2—ヒドロキシ—1—メチル—エトキシ)—N—(ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホ

- ニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオ
- 5 ロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド、3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド等である化合物がより好ましく、例えば5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロ
- 20 ポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)
- 25

- ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-
 メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イ
 ル-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-
 イル]-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベン
 5 ズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタン
 スルホニルフェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(2-
 ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチ
 ル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-
 10 (4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロ
 キシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル
 -エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、5-
 (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェ
 ノキシ)-N-([1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミド、
 15 N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスル
 ホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズア
 ミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エト
 キシ)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)
 20 -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-
 イル-オキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4
 -イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾー
 25 ル-2-イル)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チア
 ザール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メ
 トキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ
 -エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、N-[4-

- (1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、N-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

ベンズアミド等である化合物が特に好ましい。

また、本発明に係るヘテロアリアルカルバモイルベンゼン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。

- 5 本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。
- 10 本発明の化合物はグルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、さらには糖尿病の合併症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、

- 15 糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

本発明に係る化合物は、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）とインスリン非依存性糖尿病（NIDDM、non-insulin dependent diabetes mellitus）のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

- 20 また、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）は、遺伝的なインスリン分泌低下と骨格筋でのインスリン抵抗性の素因に、肥満によるインスリン抵抗性が加わることにより発症に至り、おもに成人発症であると考えられている。なお、当該インスリン依存性糖尿病は、その素因により、I型とII型という分類が提唱されている。
- 25 本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であったII型糖尿病についても、有用であると考えられる。

また、ⅠⅠ型糖尿病においては、摂食後高血糖の程度が健常人に比べて長時間持続することが顕著であるが、本発明に係る化合物は、このⅠⅠ型糖尿病に対しても有用である。

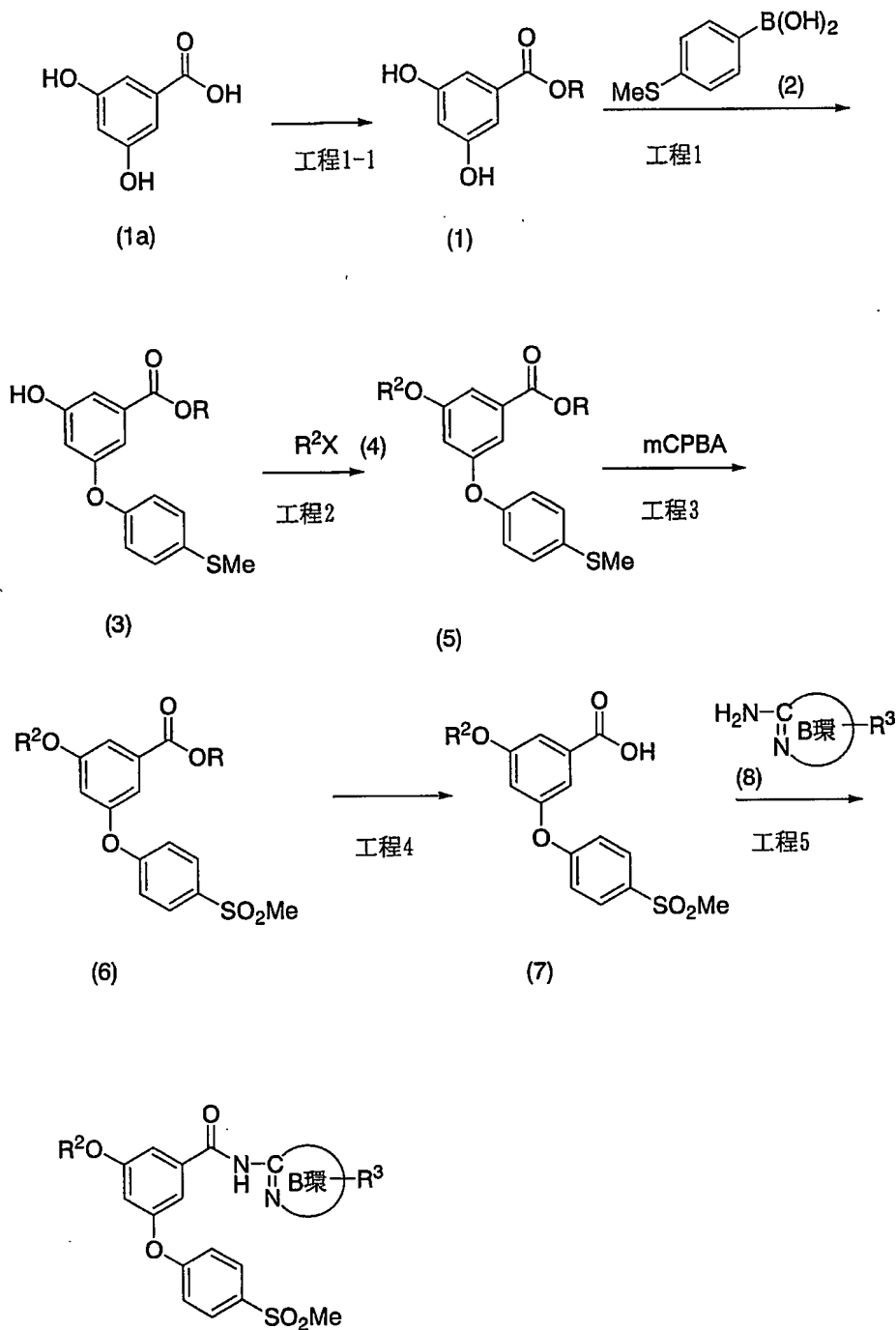
【発明の実施の形態】

- 5 以下に本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

本発明に係る化合物（Ⅰ）は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って容易に製造することができる。なお、本発明に係る化合物（Ⅰ）は、通常の液相における合成法のみならず、近年発達が目覚ましい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造するこ

- 10 とができる。

本発明に係る化合物は、好ましくは例えば以下の方法により製造することができる。



〔式中、Rは低級アルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記定義に同じ〕

(工程1-1) 本工程は、3,5-ジヒドロ安息香酸(1a)の有するカルボキシル基に保護基を導入することにより、化合物(1)を製造する方法である。化合物(1)の有するカルボキシル基の保護基Rは、工程1乃至3において、カ

ルボキシシル基の保護基として作用し、かつ、工程4において容易に除去することができるものであれば、いかなるものであってもよいが、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の直鎖又は分岐を有する低級アルキル基、2-ヨウ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基等のハロゲン化低級アルキル基、
5 アリル基、2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基等の低級アルケニル基、ベンジル基、PMB基等のアラルキル基等を挙げることができる。

このようなカルボキシシル基の保護基Rの導入及び除去方法については、文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程1) 本工程は、酢酸銅及び塩基の存在下、化合物(1)とp-メチルチオフェニルホウ酸(2)とを反応させることにより、5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸エステル(3)を製造する方法である。

用いられるp-メチルチオフェニルホウ酸(2)の量は、化合物(1)1当量
20 に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至2.5当量である。

酢酸銅の他に硝酸銅を用いることができるが、酢酸銅がより好ましい。

用いられる酢酸銅又は硝酸銅の量は、通常0.1乃至5当量、好ましくは、1乃至1.5当量である。

用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、これらのうち、トリエチルアミンが好ましい。

用いられる塩基の量は、通常0乃至10当量、好ましくは4乃至6当量である。

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程における反応時間は、通常2乃至48時間、好ましくは、12時間であ

る。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障をきたさないものでないならばいずれのものを用いてもよいが、例えば塩化メチレン、アセトニトリル、トルエン等が挙げられ、これらのうち、塩化メチレンが好ましい。

- 5 このようにして得られる化合物（３）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付することができる。

- 10 （工程２）本工程は、塩基の存在下、上記工程１で得られた化合物（３）とハロゲン化アルキル（４）とを反応させることにより、化合物（５）を製造する方法である。

- 用いられる化合物（４）としては、本工程における反応が支障なく進行して、化合物（５）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、ヨウ化エチル、２－臭化プロピル、臭化シクロペンチル、２－ブromoエタノール等が挙げられ、これらのうち、例えば、２－臭化プロピル、臭化シクロペンチル、
15 等が好ましく、２－臭化プロピルがより好ましい。

用いられる化合物（４）の量としては、化合物（３）１当量に対して、通常０．５乃至１０当量、好ましくは１乃至３当量である。

用いられる塩基としては、例えば炭酸カリウム、ジイソプロピルアミン等が挙げられ、これらのうち、炭酸カリウムが好ましい。

- 20 用いられる塩基の量は、通常１乃至１０当量、好ましくは１．５乃至３当量である。

反応温度は、通常０度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは２５乃至４０度である。

反応時間は、通常１乃至１２時間、好ましくは４乃至８時間である。

- 25 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障をきたさないものでないならばいずれのものを用いてもよいが、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。
このようにして得られる化合物（５）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付することができる。

(工程3) 本工程は、上記工程2で得られた化合物(5)とmCPBAとを反応させることにより、化合物(6)を製造する方法である。本工程において用いられる酸化反応は、文献記載の方法(例えばブラウン(Brown, D)ら著、「シンプル ピリミジンズ. X. フォーメーション アンド リアクティビティ オブ 2-, 4-, アンド 5-ピリミジニル スルホンズ アンド スルホキ
5 シズ(Simple pyrimidines. X. The formation and reactivity of 2-, 4-, and 5-pyrimidinyl sulfones and sulfoxides)」、ジャーナル オブ ケミカル ソサエティ [セクション] C オーガニック (Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic)、第7巻、1967年、p568-572)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられるmCPBAの量は、化合物(5)1当量に対して、通常2乃至10当量、好ましくは3乃至4当量である。

15 反応時間は、通常10分乃至12時間、好ましくは30分乃至1時間である。

反応温度は、通常-78乃至15度、好ましくは0乃至10度である。

用いられる反応溶媒は、反応に支障をきたさないものならばいずれのものを用いてもよいが、例えば塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられ、これらのうち、クロロホルムが好ましい。

20 このようにして得られる化合物(6)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、溶媒抽出、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

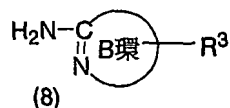
(工程4) 本工程は、上記工程3で得られた化合物(6)の有するカルボキシル基の保護基Rを除去して、化合物(7)を製造する方法である。

25 カルボキシル基の保護基Rの除去方法は、前記文献記載の方法(例えばプロテクトティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ

る。

このようにして得られる化合物(7)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

- 5 (工程5) 本工程は、上記工程4で得られた化合物(7)と下記式(8)



[式中、各記号は前記定義に同じ] で表されるアミノ化合物とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-1)を製造する方法である。

- 本反応は文献記載の方法(例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス(Comprehensive Organic Synthesis)、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うが、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-メチル-2-ブロモピリジニウムアイオダイド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルフォスフォルルクロリド、ジフェニルフォスフォルルアジド、N,N'-ジスクシニミジルカルボネート、N,N'-ジスクシニミジルオキザレート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はベンゾトリアゾ-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が挙げられ、中でも例えば塩化チオニル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド又はベンゾトリアゾ-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が好適である。またアミド形成反応においては、上記アミド形成試薬と共に塩基、縮合補助剤を用いてもよい。

- 用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N、N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン (DBN) 等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン等が好ましく、特に例えばトリエチルアミン又はN、N-ジイソプロピルエチルアミン等が好適である。
- 10 用いられる縮合補助剤としては、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド又は3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール等が挙げられ、中でも例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好適である。
- 15 用いられる化合物(8)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、カルボン酸誘導体(7)又はその反応性誘導体1当量に対して、通常0. 1乃至10当量、好ましくは0. 5乃至3当量である。
- 用いられるアミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物(7)又はその反応性誘導体
- 20 1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。
- 用いられる縮合補助剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、カルボン酸化合物(7)又はその反応性誘導体1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。
- 用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件に
- 25 より異なるが、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。
- 本工程において用いられる反応溶媒としては、例えば不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N、N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、

トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、好適な反応温度確保の点から、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル又はN, N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

- 5 本工程における反応温度は、通常-78度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0乃至30度である。

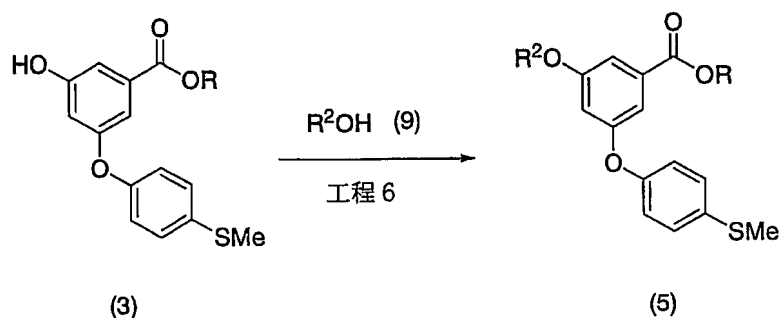
本工程における反応時間は、通常0.5乃至96時間、好ましくは3乃至24時間である。

- 10 本工程において用いられる塩基、アミド形成試薬、縮合補助剤は、1種又はそれ以上組み合わせて、使用することができる。

- 本工程において製造される化合物(I-1)のB環上の置換基R³が保護基を有している場合には、当該保護基を必要に応じて除去することができる。当該保護基の除去は、文献記載の方法(プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic
15 c Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 20 このようにして得られる本発明に係る化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、前記工程3において製造される化合物(5)は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程6) 本工程は、前記工程1において製造された化合物(3)とアルコール化合物(9)とを反応させることにより、化合物(5)を製造する方法である。

本反応は、いわゆる光延反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えばミツノブ(Mitsunobu, O)著、「ユース
5 オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン
イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プ
ロダクツ(The use of diethyl azodicarboxy
late and triphenylphosphine in synth
esis and transformation of natural p
10 roducts)」、シンセシス(Synthesis)、第1巻、1981年、
p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるアルコール化合物(9)の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

15 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジ
20 イソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

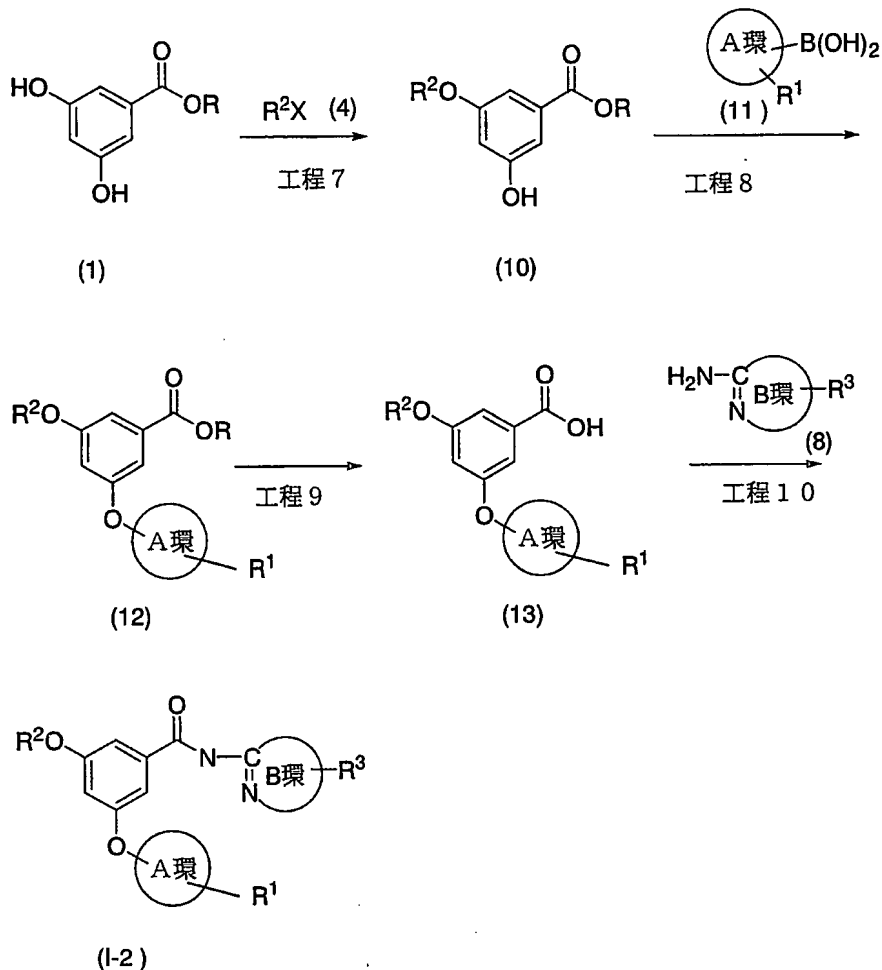
本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

25 本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（I-1）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

また、本発明に係る化合物（I-2）は、下記式の方法によっても製造することができる。



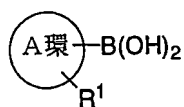
[式中、各記号は前記定義に同じ]

（工程 7）本工程は、前記工程で得られた化合物（1）と化合物（4）とを反応させることにより、化合物（10）を製造する方法である。

10 本反応は、前記工程 2 と同様の方法で行えばよい。

化合物（1）に対するハロゲンアルキル化合物（4）の当量数、反応温度、反応時間等の反応条件は、前記 2 と同様の方法又はそれに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

(工程 8) 本工程は、前記工程 7 で得られた化合物 (10) と下記式 (11)



(11)

[式中、各記号は前記定義に同じ] で表されるホウ酸誘導体とを反応させることより、化合物 (12) を製造する方法である。

- 5 R^1 に保護基が必要な場合には、 R^1 の種類に応じて必要な保護基を導入することができる。該 R^1 の保護基は、工程 8 乃至 10 において R^1 の保護基として作用し、その後容易に除去され、本発明に係る化合物 (I-2) を得ることができるものであれば、いかなる基であってもよい。

- 10 該 R^1 の保護基の導入、除去方法は、文献記載の方法 (例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

また、A 環上の置換基 R^{11} を変換することによって、 R^1 とすることもできる。

- 15 A 環上の置換基 R^{11} から R^1 への変換は、文献記載の方法 (例えば、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス (Comprehensive Organic Synthesis) 第 6 巻、Pergamon Press 社、1991 年、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) Richard L 著、VCH Publishers 社、1988 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

R^{11} としては、例えばホルミル基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

- 25 R^{11} が、例えばホルミル基である場合には、ホルミル基を還元することによって、ヒドロキシメチル基へと変換することが可能である。ホルミル基から、ヒドロキシメチル基への変換反応は、ホルミル基を有する化合物と水素化ホウ素ナト

リウムとを反応させることによって、 R^1 としてヒドロキシメチル基を有する化合物を製造することができる。

さらに、 R^1 としてヒドロキシメチル基を有する化合物をアジド化それに続く還元反応によりアミノメチル基へと変換することができる。

- 5 また、アルコキシカルボニル基からアルキルカルバモイル基への変換反応は、アルコキシカルボニル基を有する化合物を加水分解した後、アルキルアミンとアミド形成反応させることによって、 R^1 としてアルキルカルバモイル基を有する化合物を製造することができる。

- 前記式(11)で表されるホウ酸誘導体としては、例えば4-ブロモフェニル
10 ホウ酸、4-フルオロフェニルホウ酸、4-メチルフェニルホウ酸、4-メトキシフェニルホウ酸、4-トリフルオロメチルフェニルホウ酸、4-ヒドロキシメチルフェニルホウ酸、4-アセチルフェニルホウ酸、4-シアノフェニルホウ酸、4-メトキシカルボニルフェニルホウ酸、4-カルボキシフェニルホウ酸、4-ホルミルフェニルホウ酸、4-アミノメチルフェニル
15 ホウ酸、4-カルバモイルフェニルホウ酸等が挙げられる。

前記式(11)で表されるフェニルホウ酸誘導体が、A環上に R^{11} を置換基として有している場合には、 R^{11} は保護基を有していてもよい。

- 当該保護基の導入方法については、文献記載の方法(プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups
20 in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- このようにして得られる化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、
25 又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程9) 本工程は、前記工程8で得られた化合物(12)の有するカルボキシル基の保護基Rを除去する方法である。本工程は、前記工程4と同様の反応条件により行えばよく、前記文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループス
 イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in

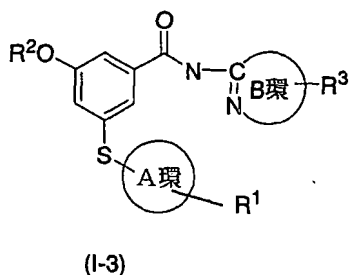
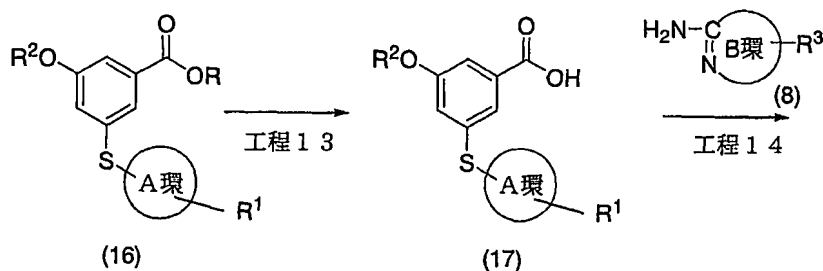
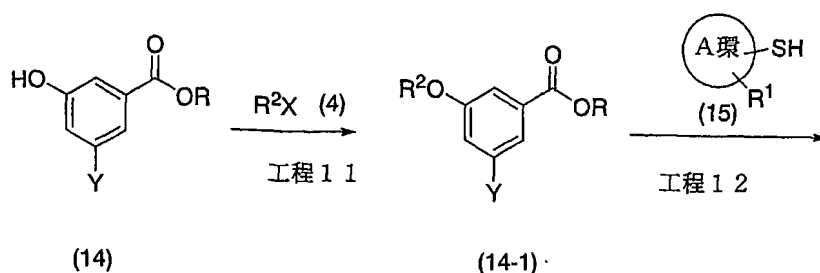
Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 5 このようにして得られる化合物(13)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程10)本工程は、前記工程9で得られた化合物(13)とアミノ化合物(8)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。本反応は、前記工程5と同様の反応条件により行うことができる。

- 10 このようにして得られる本発明に係る化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物(I-3)は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、Yはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記定義に同じ]

- (工程 1 1) 本工程は、化合物 (1 4) と前記化合物 (4) とを反応させることにより、化合物 (1 4-1) を製造する方法である。本工程において、フェノール誘導体 (1 4) 1 当量に対して用いられる化合物 (4) の当量数、反応温度、
- 5 反応溶媒等の反応条件は、前記工程 7 等と同様である。

このようにして得られる化合物 (1 4-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、再沈殿、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

- 10 (工程 1 2) 本工程は、前記工程 1 1 で得られた化合物 (1 4-1) と化合物 (1 5) とを反応させることにより、化合物を製造する方法である。

本反応は、塩基、ヒドロキノン及び臭化銅の存在下、化合物 (1 4-1) とメルカプト誘導体 (1 5) とを反応させることにより行えばよい。

本反応において用いられる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素

化ナトリウム等が挙げられ、これらのうち、炭酸カリウム、水素化ナトリウムが好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物（14-1）1当量に対して、通常0.5乃至20当量であり、好ましくは3乃至10当量である。

- 5 本工程において用いられるヒドロキノンの量は、化合物（14-1）1当量に対して、通常0.1乃至10当量であり、好ましくは0.2乃至1.5当量である。

本工程において用いられる臭化銅の量は、化合物（14-1）1当量に対して、通常0.1乃至10当量であり、好ましくは0.2乃至2当量である。

- 10 反応温度は、通常25度乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは50度乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常10分乃至24時間であり、好ましくは15分乃至3時間である。

- 15 本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばN,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

このようにして得られる化合物（16）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

- 20 （工程13）本工程は、前記工程12で得られた化合物（16）の有するカルボキシ基の保護基を除去して、化合物（17）を製造する方法である。

- 25 本工程は、前記工程4又は9と同様の方法により行えばよく、文献記載の方法（例えばプロテクトティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物（17）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製す

るか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程 1 4) 本工程は、前記工程 1 3 で得られた化合物 (1 7) と化合物 (8) とを反応させることにより本発明に係る化合物 (I - 3) を製造する方法である。

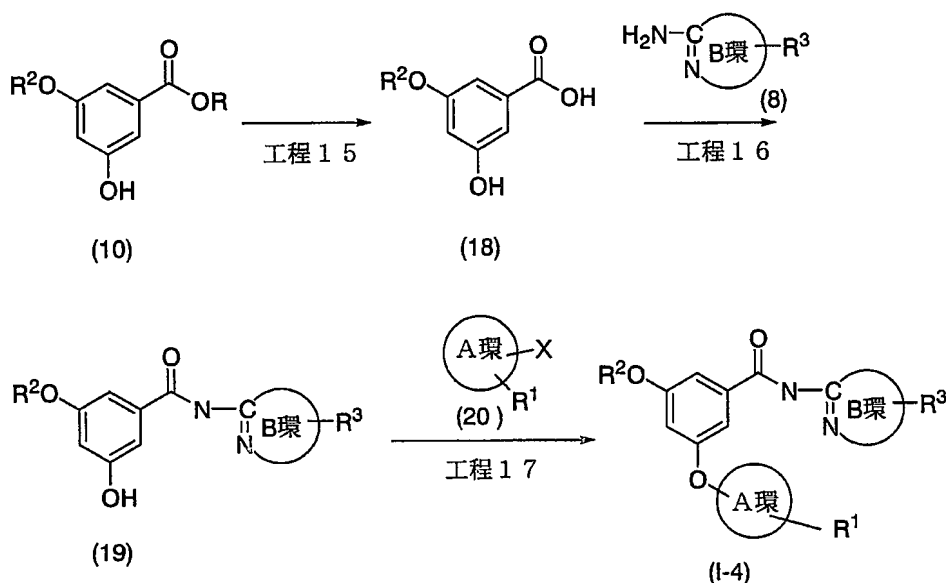
本反応は、アミド結合形成反応であり、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、

5 前記工程 5 又は 1 0 と同様に行えばよい。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I - 3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I - 4) は、以下の方法によっても製造すること

10 ができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程 1 5) 本工程は、前記工程 7 で得られた化合物 (1 0) の有するカルボキシル基の保護基を除去する方法である。本工程は、前記工程 4 と同様の反応条件により行えばよく、前記文献記載の方法 (例えばプロテクティブ グループスイ
15 イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

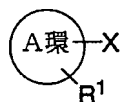
20 このようにして得られる化合物 (1 8) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、

減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- (工程 16) 本工程は、前記工程 15 で得られた化合物 (18) と化合物 (8) とを反応させることにより化合物 (19) を製造する方法である。本反応は、アミド結合形成反応であり、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 5 又は 10 と同様に行えばよい。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (19) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- 10 (工程 17) 本工程は、塩基の存在下、前記工程 16 で得られた化合物 (19) と下記式 (20)



(20)

- [式中、A環はピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環を示し、各記号は前記定義に同じ]で表されるハロゲン化合物とを反応させることにより、
15 本発明に係る化合物 (I-4) を製造する方法である。

本工程において用いられるハロゲン化合物 (20) の量は、化合物 (19) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

本反応において用いられる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、これらのうち、炭酸カリウムが好ましい。

- 20 本工程において用いられる塩基の量は、化合物 (19) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 20 当量であり、好ましくは 1 乃至 10 当量である。

反応温度は、通常 25 度乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは 50 度乃至反応溶媒の還流温度である。

- 25 反応時間は、通常 1 時間乃至 48 時間であり、好ましくは 1 時間乃至 24 時間である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば N, N-ジメチルホルムアミドが好ま

しい。

R^1 に保護基が必要な場合には、 R^1 の種類に応じて必要な保護基を導入することができる。該 R^1 の保護基は、工程17において R^1 の保護基として作用し、その後容易に該保護基が除去されるものであればいかなるものであってもよい。

- 5 R^1 の保護基の導入、除去方法は、文献記載の方法（例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 10 また、A環上の置換基 R^{11} を変換することによって、 R^1 とすることもできる。

- A環上の置換基 R^{11} から R^1 への変換は、文献記載の方法（例えば、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス (Comprehensive Organic Synthesis) 第6巻、Pergamon Press社、1991年、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) Richard Lら著、VCH Publishers社、1988年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

R^{11} としては、例えばハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

- 20 R^{11} が、例えばアルコキシカルボニル基である場合には、アルコキシカルボニル基を還元することによって、ヒドロキシメチル基へと変換することが可能である。

- アルコキシカルボニル基から、ヒドロキシメチル基への変換反応は、アルコキシカルボニル基を有する化合物と水素化アルミニウムリチウムとを反応させることによって、 R^1 としてヒドロキシメチル基を有する化合物を製造することができる。
- 25

さらに、 R^1 としてヒドロキシメチル基を有する化合物をアジド化それに続く還元反応によりアミノメチル基へと変換することができる。

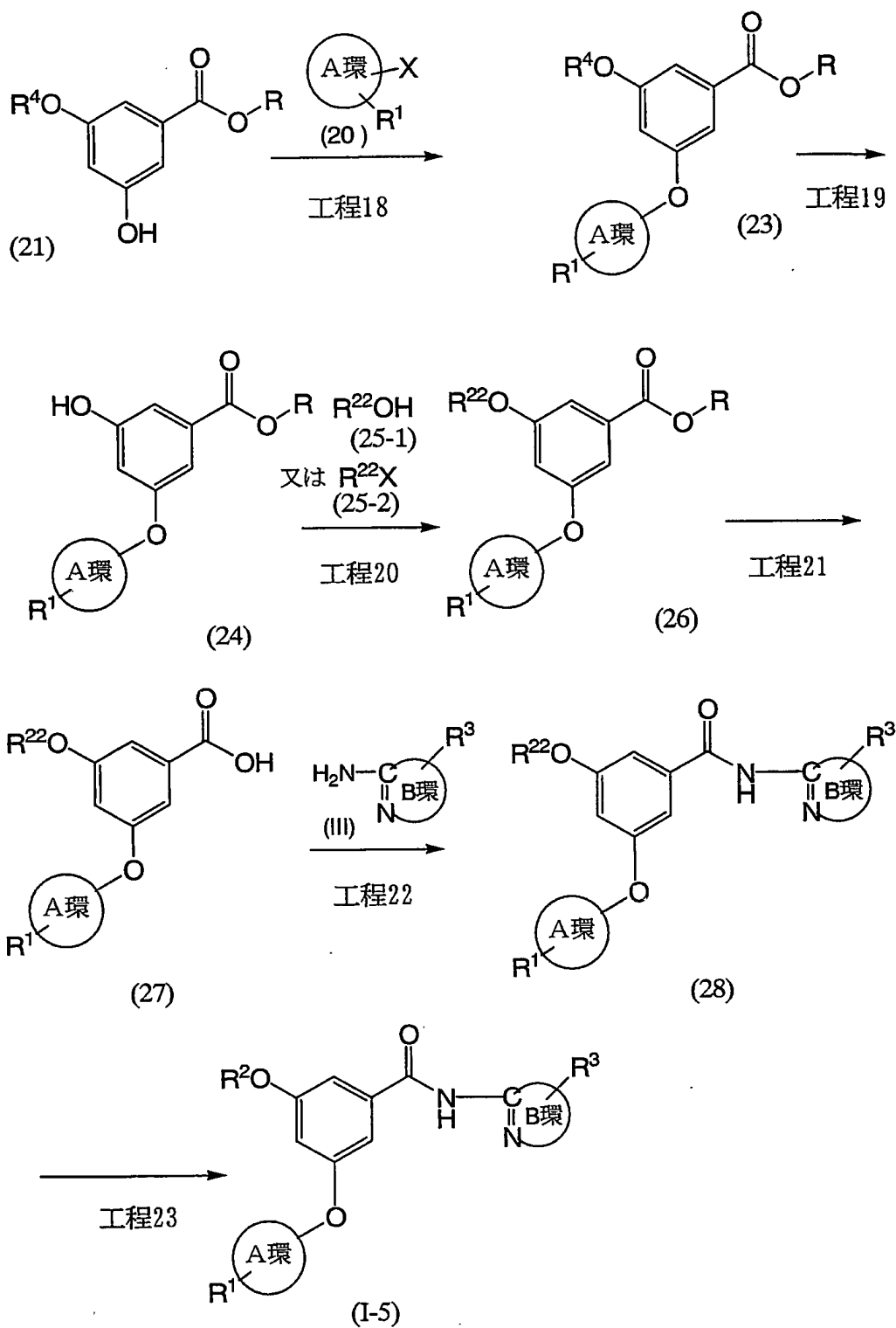
前記式で表されるハロゲン化合物(20)が、A環上に R^{11} を置換基として有

している場合には、 R^{11} は保護基を有していてもよい。

- 当該保護基の導入方法については、文献記載の方法（プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、
5 John Wiley & Sons 社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

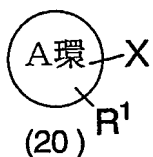
このようにして得られる化合物（I-4）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 10 本発明に係る化合物（I-5）は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、R²²は、保護基を有していてもよいR²を示し、各記号は前記定義に同じ]

(工程 18) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (21) と前記式 (20)



[式中、 R^4 はヒドロキシ基の保護基を示し、各記号は前記定義に同じ] で表されるハロゲン化合物とを反応させて、化合物 (23) を製造する方法である。

- 5 本工程において用いられる化合物 (21) の有するヒドロキシ基の保護基 R^4 の導入は、前記記載の文献 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法と
- 10 を組み合わせることにより行うことができる。

本工程は、前記工程 17 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- R^4 としては、より具体的には、例えば、メトキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルカルボニル基等が挙げられる。
- 15

用いられる化合物 (20) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (21) 1当量に対して、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

- 用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。
- 20

- 用いられる塩基としては、本工程において、化合物 (20) と化合物 (21) との反応において、化合物 (23) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン
- 25 等が挙げられる。

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、1,4-ジオ

キサン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程においては、反応系中に、酸化銅(I)、酸化銅(II)又は塩化銅(I)を共存させてもよい。

- 5 また本工程においては、反応系中に、酢酸パラジウム(II)又は塩化パラジウム(II)等のパラジウム塩及び2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル又はトリフェニルホスフィン等の配位子を共存させてもよい。

さらに、本工程においては、炭酸銀、酢酸銀、酸化銀又はトリフルオロ酢酸銀等を反応系中に、共存させてもよい。

- 10 本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

- 15 このようにして得られる化合物(23)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離製精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程19) 本工程は、前記工程18で得られた化合物(23)のヒドロキシ基の保護基を除去して、化合物(24)を製造する方法である。

- 20 本工程における保護基の除去は、文献記載の方法(例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、R⁴がメトキシメチル基の場合には、該保護基の除去は、例えば、トリフルオロ酢酸(TFA) 25 A)、塩酸等を用いることにより行うことができる。

R⁴の除去にTFAを用いる場合には、TFAの量は、通常0.5乃至1000当量、好ましくは1乃至100当量である。

R⁴の除去に塩酸を用いる場合には、塩酸の量は、通常0.5乃至1000当量、好ましくは1乃至100当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、1, 4-ジオキサン等が挙げられる。

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒
5 の還流温度である。

反応時間は、通常0. 1時間乃至72時間、好ましくは0. 5時間乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(24)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精
10 製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程20)本工程は、前記工程で得られた化合物(24)と化合物(25-1)又は(25-2)とを反応させることにより化合物(26)を製造する方法である。

化合物(24)と化合物(25-1)との反応は、いわゆる光延反応であり、
15 ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えばミツノブ(Mitsunobu, O)著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ(The use of diethyl azodicarboxylate and triphenyl
20 phosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス(Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるアルコール化合物(25-1)の量は、化合物(2
25 4)1当量に対して、通常0. 5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。
本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(24)1当量に対して、通常0. 5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(24) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

- 5 本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

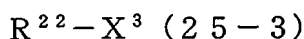
本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

- 10 本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

また、化合物(24)と化合物(25-2)との反応は、前記工程2と同様の方法で行えばよい。

- 15 化合物(24)に対するハロゲン化合物(25-2)の当量数、反応温度、反応時間等の反応条件は、前記2と同様の方法又はそれに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

さらに化合物(26)は化合物(24)と式(25-3)



- 20 [式中、 R^{22} は、保護基を有していてもよい R^2 を示し、 X^3 はメシレート又はトシレートなどの脱離基を示す]で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

化合物(24)に対する化合物(25-3)の当量数、反応温度、反応時間等の反応条件は、前記2と同様の方法又はそれに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 25 このようにして得られる化合物(26)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程21) 本工程は、前記工程で得られた化合物(26)の有するカルボキシル基の保護基Rを除去することにより、化合物(27)を製造する方法である。

本工程は、前記工程 4 と同様の反応条件により行えばよく、前記文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物（27）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 10 （工程 22）本工程は、前記工程で得られた化合物（27）とアミノ化合物（II）とを反応させることにより化合物（28）を製造する方法である。

本反応は、アミド結合形成反応であり、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 5、10 等と同様に行えばよい。

- 15 このようにして得られる本発明に係る化合物（28）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

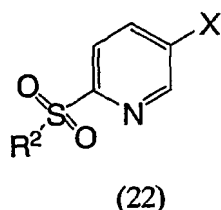
化合物（28）の R^{22} が保護基を有していない場合には、化合物（28）が本発明に係る化合物に相当する。

- 20 また、化合物（28）の R^{22} 及び／又は R^3 に保護基を有している場合には、その保護基を除去して、本発明に係る化合物（I-5）を製造することができる。保護基の除去は、文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

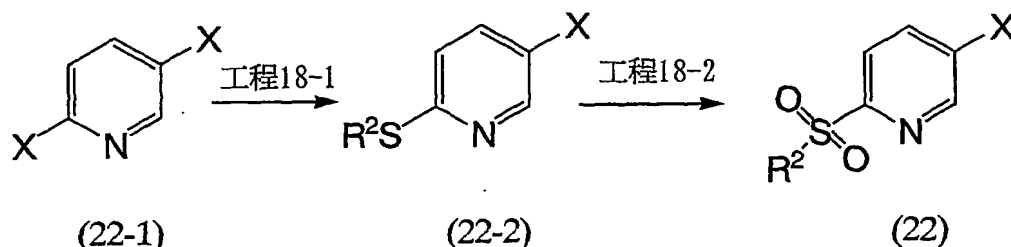
25 例えば、保護基の必要な場合としては、 R^2 上の置換基として、ヒドロキシ基を有する場合には、ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基等が挙げられ、該保護基の除去としては、塩酸、トリフルオロ酢酸、水酸化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等が挙げられ

る。

なお、工程 18 において用いられる化合物 (20) の 1 つとしては、例えば、下記式 (22)



- 5 [式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物が挙げられ、該化合物は、下記に示した方法により製造することができる。



[各記号は、前記定義に同じ]

- 10 (工程 18-1) 本工程は、ジハロピリジン化合物 (22-1) とナトリウムチオアルコキシドとを反応させることにより、アルキルスルファニルピリジン誘導体 (22-2) を製造する方法である。

- 15 本工程において用いられるジハロピリジンとしては、具体的には、例えば、2,5-ジブロモピリジン、2,5-ジクロロピリジン、2,5-ジヨードピリジン、5-ブロモ-2-クロロピリジン、2-クロロ-5-ヨードピリジン、5-ブロモ-2-フルオロピリジン等が挙げられる。

本工程において用いられるナトリウムチオアルコキシドは、通常化合物 (22-1) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 3 当量、好ましくは、1 乃至 2 当量である。

- 20 用いられるナトリウムチオアルコキシドとしては、具体的には、例えば、ナトリウムチオメトキシド、ナトリウムチオエトキシド等が挙げられる。

本工程において用いられる溶媒としては、例えば不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば N, N-ジメチル

ホルムアミド、テトラヒドロフラン、1-メチル-2-ピロリジノン、水等が挙げられる。

本工程の反応時間は、通常0.5時間乃至72時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

- 5 このようにして得られた化合物(22-2)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程18-2)本工程は、前記工程18-1で得られた化合物(22-2)とmCPBAとを反応させることにより化合物(22)を製造する方法である。

- 10 本工程において用いられる酸化反応は、前記記載の工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるmCPBAの量、反応温度、反応時間、反応溶媒についても、工程3と同様の方法、これに準じた方法で行うことができる。

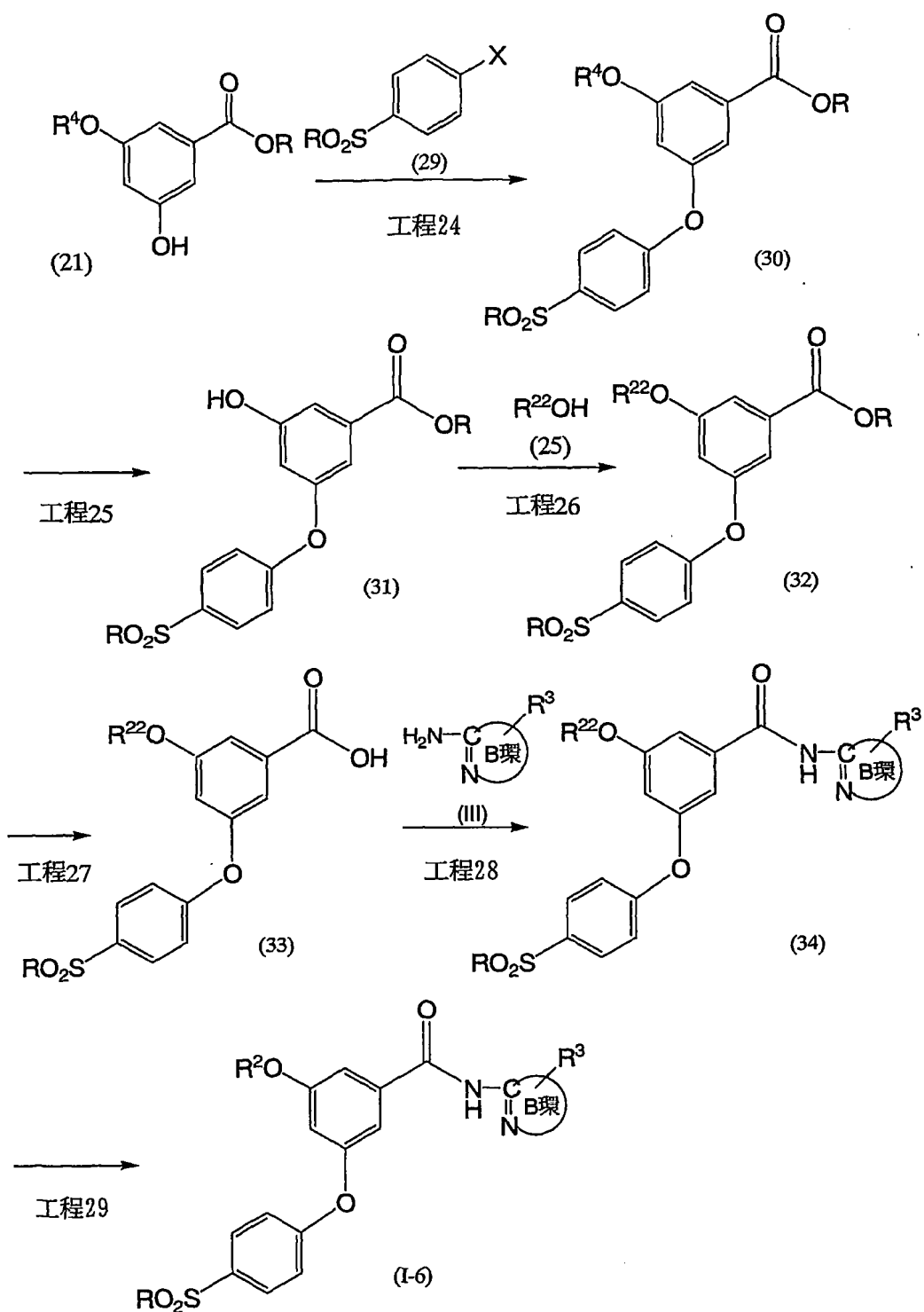
- 15 さらに本工程に用いられる酸化剤としては、過酸化水素水、タングステン酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。

本工程において用いられる酸化剤の量としては、通常化合物(22-2)1当量に対して、通常0.1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

- 20 本工程において用いられる溶媒としては、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、アセトニトリル、エタノール、メタノール等が挙げられる。

このようにして得られた化合物(22)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 25 本発明に係る化合物(I-6)は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程 2 4) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (2 1) と化合物 (2 9) とを反
 5 応させることにより化合物 (3 0) を製造する方法である

本工程において用いられる化合物(29)が有するXとしては、前記定義のハロゲン原子のうち、より具体的には、例えば臭素原子、ヨウ素原子が好ましい。

本工程において用いられる化合物(29)が有するRとしては、前記定義の低級アルキル基のうち、より具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、

- 5 イソプロピル基等が好ましい。

本工程において用いられる塩基としては、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物(21)1当量に対して、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至2当量である。

- 10 また本工程においては、反応系中に、酢酸パラジウム(II)又は塩化パラジウム(II)等のパラジウム塩及び2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル又はトリフェニルホスフィン等の配位子を共存させてもよい。

本工程において用いられるパラジウム塩の量は、化合物(21)1当量に対して、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至2当量である。

- 15 本工程において用いられる配位子の量は、化合物(21)に対して、通常0.1乃至10当量、好ましくは0.5乃至2当量である。

反応温度は、通常室温乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは50度乃至反応溶媒の還流温度である。

- 20 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、いずれのものをを用いてもよいが、例えば、

トルエン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

反応時間は、通常0.5時間乃至72時間、好ましくは1時間乃至12時間である。

- 25 このようにして得られる化合物(30)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程25)本工程は、前記工程24で得られた化合物(30)のヒドロキシ基の保護基であるR⁴を除去して化合物(31)を製造する方法である。(30)

の有するヒドロキシ基の除去反応は、前記文献記載の方法（例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等）、それに
5 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、前記工程19と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

このようにして得られる化合物(31)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製する
10 るか又単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程26) 本工程は、前記工程25で得られた化合物(31)と R^2OH とを反応させて、化合物(32)を製造する方法である。

本工程において用いられる反応は、いわゆる光延反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法（例えばミツノブ (Mitsunobu, O) 著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション
15 オブ ナチュラル プロダクツ (The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス (Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるアルコール化合物(25)の量は、化合物(31)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

25 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(31)1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジ

イソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(31) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(32)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程27)本工程は、前記化合物(32)の有するカルボキシル基の保護基を除去して、化合物(33)を製造する方法である。本工程は、前記工程21等と同様の方法、それに準じた方法、又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(33)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程28)本工程は、前記工程27において得られた化合物(33)と式(II)で表される化合物とを反応させて、化合物(34)を製造する方法である。

本工程における反応は、いわゆるアミド結合形成反応であり、前記工程22と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(34)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができ。なお、化合物(34)において、 R^3 及び/又は R^{22} に保護基を有していない場合には、化合物(34)。

は、本発明に係る化合物である。

(工程 29) 本工程は、前記工程 28 において得られた化合物 (34) の R^3 及び/又は R^{22} に保護基を有している場合には、適宜その保護基を除去することにより本発明に係る化合物 (I-5) を製造する方法である。

- 5 本工程における反応は、前記文献記載の方法 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。
- 10 このようにして得られる化合物 (I-5) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明によって提供されるヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物

- 15 (I) に包含される上記式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 及び (I-6) を用いて、常法に従って製造することができる。

具体的には、上記 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等により由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、

- 20 相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによ

25

ても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

2型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式(I)の化合物は、式(I)の化合物と担体物質とを組み合わせ用いることができる。

10 本発明に係る式(I)の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1日の投与量は、単回又は複数回の量として、体重1kgあたり、約0.001mgから約100mgであり、好ましくは、体重1kgあたり、約0.01mgから約50mgであり、より好ましくは約0.1mgから10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg（好ましくは0.01mgから約10mg）であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用

用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。

医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式（I）の化合物が含まれる組成物が好ましい。

- 5 本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。
- 10 経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑
- 15 剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

- 20 投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

上記の通常の投与形態に加えて、式（I）に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号 3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200及び4, 008, 719に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

- 25 経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1

又は2以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、

- 5 1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

- 10 好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カプセル剤又はカプセル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

式(I)の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

(表1)

注射用懸濁液(I. M.)

	mg/ml
式(I)の化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0mlとする。

- 15 (表2)

錠剤

	mg/tablet
式(I)の化合物	25
メチルセルロース	415
Tween 80	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5

合計 500mg

(表 3)

カプセル剤

	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

合計 600mg

(表 4)

エアロゾール

	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF Liq. Conc.	1.2 mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15 g

- 5 式 (I) の化合物は、2 型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2 型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式 (I) の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

- 10 式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の薬剤と同時に使用する場合には、式 (I) の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式 (I) の化合物に加えて、1 又は 2 以上の他の活性成分も含む。式 (I) の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

- 15 (a) ビスーグアニド (例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)
 (b) PPAR アゴニスト (例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)
 (c) インスリン
 (d) ソマトスタチン
 20 (e) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、及び

(f) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レバグリニド)

2 番目の活性成分に対する式 (I) の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式 (I) の化合物を PPAR アゴニストと組み合わせて用いる場合には、式 (I) の化合物の PPAR アゴニストに対する重量比は、一般的に、約 1000 : 1 乃至 1 : 1000 であり、好ましくは、約 200 : 1 乃至 1 : 200 である。式 (I) の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

次に本発明に係る化合物 (I) で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

前記式 (I) で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法 (例えば、ディアベテス (Diabetes)、第 45 巻、第 1671 頁 - 1677 頁、1996 年等) 又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーターエンザイムであるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラク톤を生成する際に、生じる Thio-NADH の量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

このアッセイで使用する recombinant human liver GK は FLAG fusion protein として E. coli に発現させ、ANTI FLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma) で精製した。

アッセイは平底 96-well plate を用いて 30℃ で行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer : pH=7.2, 2mM MgCl₂, 1mM ATP, 0.5mM TNAD, 1mM dith

- iothreitol) を $69 \mu\text{l}$ 分注し、化合物の DMSO 溶液またはコントロールとして DMSO を $1 \mu\text{l}$ 加えた。次に、氷中で冷やしておいた Enzyme mixture (FLAG-GK、 20 U/ml G6PDH) $20 \mu\text{l}$ を分注した後、基質である 25 mM グルコースを $10 \mu\text{l}$ 加え、反応を開始させる (最終グルコース濃度 = 2.5 mM)。

反応開始後、 405 nm の吸光度の増加を 30 秒ごとに 10 分間測定し、最初の 5 分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GK は 1% DMSO 存在下で 5 分後の吸光度増加分が 0.05 から 0.1 の間になるように加えた。

- 10 DMSO コントロールでの OD 値を 100% とし、評価化合物の各濃度における OD 値を測定した。各濃度の OD 値より、 $E_{\text{max}} (\%)$ 及び $EC_{50} (\mu\text{M})$ を算出し、化合物の GK 活性化能の指標として用いた。

本方法により本発明に係る化合物の GK 活性化能を測定した。その結果を下記表 1 に示す。

- 15 (表 5)

(本発明化合物の GK 活性化能)

化合物番号	$E_{\text{max}} (\%)$	$EC_{50} (\mu\text{M})$
製造例 1	957	0.25
製造例 2	844	0.08
製造例 59	936	0.53

本発明に係る化合物は上記表 1 に示したように、 E_{max} 及び EC_{50} を指標として、優れた GK 活性化能を有している。

発明を実施するための最良の形態

以下において、製剤例及び製造例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

25

製剤例 1

製造例 1 の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部を均一に

混合して、 $350\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例 2

- 製造例 1 の化合物 4 5 部、澱粉 1 5 部、乳糖 1 6 部、結晶性セルロース 2 1 部、
5 ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 3 0 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 $177\text{ }\mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤とする。

製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 9 6 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 10 mm の錠剤を作製する。

10 製剤例 4

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 9 0 部に対して結晶性セルロース 1 0 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

- 15 以下において、製剤例、製造例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

- 実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして *Silicagel 60 F₂₄₅* (Merck) を、検出法として UV 検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、*WakogelTM C-300* (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、*LC-SORBTM SP-B-ODS* (Chemco) 又は *YM C-GELTM ODS-AQ 120-S50* (山村化学研究所) を用いた。
20

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

- 25 t-Bu : t-ブチル基

Me : メチル基

Et : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

5 下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

dd : ダブルダブレット

t : トリプレット

10 m : マルチプレット

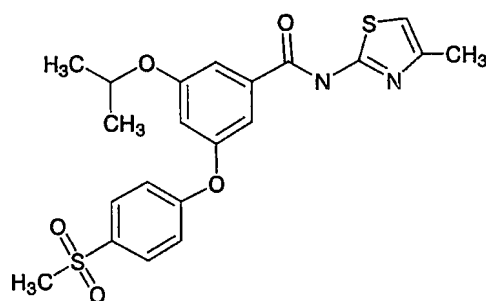
br : ブロード

q : カルテット

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

15 製造例 1



5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メ

20 チルチアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル 20.0 g (0.12 mol)
の塩化メチレン溶液 (1.2 l) にモレキュラーシーブズ 4A 29.0 g、p-
メチルチオフェニルホウ酸 22.0 g (0.13 mol)、酢酸銅 (II) 21.
6 g (0.13 mol) 及びトリエチルアミン 83.0 ml (0.59 mol)

25 を加えた後、酸素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液を濾過した後、減圧濃

縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝2：1）により精製し、5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル12.4g（収率：36%）を黄色固体として得た。

- 5 得られたフェノール体54.4mg（0.19mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（2.5ml）に炭酸カリウム129mg（0.94mmol）及び2-ブロモプロパン0.053ml（0.56mmol）を加えた後、反応液を80度で4時間撹拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝2：1）により精製し、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)-安息香酸メチルエステル55.4mg（収率：89%）を無色油状物として得た。得られたエステル体41.0mg（0.12mmol）のクロロホルム溶液（2.0ml）に氷冷下、m-クロロ過安息香酸64.0mg（0.37mmol）を加え、反応液を氷冷下20分間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を添加し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝1：1）により精製し、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホンイルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル43.9mg（収率：98%）を無色油状物として得た。
- 10
15
20

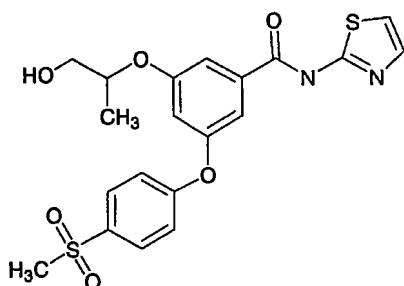
- 得られたスルホン体41.0mg（0.11mmol）のメタノール溶液（1.0ml）に、2N水酸化ナトリウム水溶液0.28ml（0.56mmol）を加え、反応液を一晩撹拌した。反応液に2N塩酸水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、カルボキシル体の粗生成物を得た。得られたカルボキシル体12.0mg（0.034mmol）の塩化メチレン溶液（0.5ml）に2-アミノ-4-メチルチアゾール5.90mg（0.51mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物9.30mg（0.068mmol）及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩13.0mg（0.068mmol）
- 25

を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝１：１）により精製し、表題化合物を白色固体として得た。製造例１により得られた化合物の分析データを下記に示す。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.22 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 4.53–4.57 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 6.80 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)
- 10

ESI-MS (m/e) : 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例２



15

5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 製造例１で得られた５-ヒドロキシ-３-(４-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル 1.20 g (4.13 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に (2R)-1-(ｔ-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン 1.40 g (7.40 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 2.00 g (7.40 mmol) 加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレート 3.20 ml (7.40 mmol) を氷冷下に加え、室温で２時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘ
- 20
- 25

キサン：酢酸エチルエステル＝95：5）により精製し、5－（（1S）－2－
（*t*－ブチルジメチルシロキシ）－1－メチルーエトキシ）－3－（4－メチル
チオフェノキシ）－安息香酸メチルエステル1.63g（収率：95%）を無色
油状物として得た。得られたエステル体1.84g（3.97mmol）のクロ
5 ロホルム溶液（40ml）に氷冷下、*m*－クロロ過安息香酸2.06g（12.
0mmol）を加え、反応液を氷冷下0.5時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナ
トリウム水溶液を添加し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水
溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、スルホン体の粗生成物を得た。

得られたスルホン体のメタノール溶液（20ml）に、5N水酸化ナトリウム
10 水溶液4.00ml（20.0mmol）を加え、反応液を1.5時間攪拌した。
反応液に5%クエン酸水溶液（30ml）を添加し、酢酸エチルエステルで抽出
し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、カルボキシル
体の粗生成物を得た。得られたカルボキシル体の塩化メチレン溶液（40ml）
に2－アミノチアゾール1.20g（12.0mmol）、1－ヒドロキシベン
15 ゴトリアゾール水和物1.62g（12.0mmol）及び1－（3－ジメチル
アミノプロピル）－3－エチルカルボジイミド塩酸塩1.53g（8.00mm
ol）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を1.5時間攪拌した。反応液
に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を5%クエン酸水溶液、飽
和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、アミド体の粗生成物が得られ
20 た。

得られたアミド体の1,4－ジオキサン溶液（60ml）に4N塩酸水溶液2
0mlを加えた後、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、トリエ
チルアミンを添加し、再度反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝1：2）により精
25 製し、表題化合物を白色固体として得た。以下に製造例2により得られた化合物
の分析データを下記に示す。

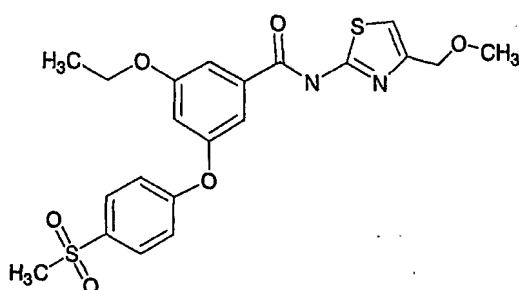
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.10
(s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.88 (m,
1H), 7.03 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.17 (d, 2H, $J=8.$

8 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 10.8 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 449 $[M+H]^+$

上記製造例1又は2と同様の方法により、下記製造例3乃至58の化合物を得た。以下にこれらの化合物の構造及び分析データを示す。

製造例3



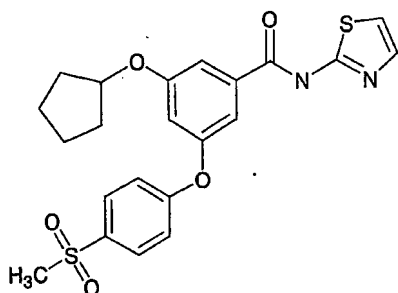
10 5-エトキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチルーチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

製造例3の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、プロモエタン、2-アミノ-4-メトキシメチルーチアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.44 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.45 (2H, s), 6.85 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 463 $[M+H]^+$

製造例4



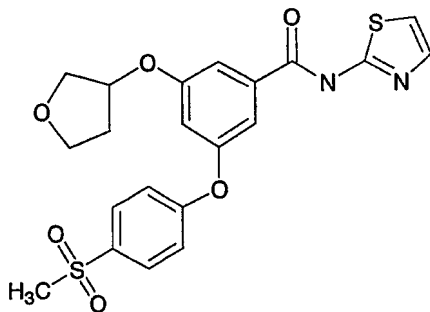
5-(シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例4の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルトオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、シクロペンチルブロミド、2-アミノチアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61–1.93 (8H, m), 3.07 (3H, s), 4.75–4.79 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例5



3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

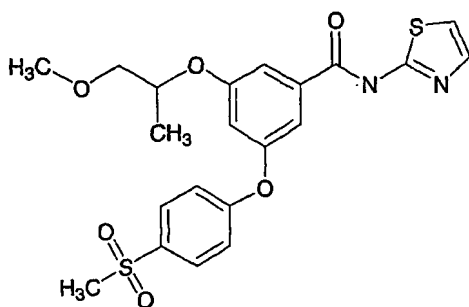
20

製造例5の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、3-ヒドロキシテトラヒドロフラン、2-アミノチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14–2.27 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.91–3.99 (4H, m), 4.96–4.97 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例6



15

3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

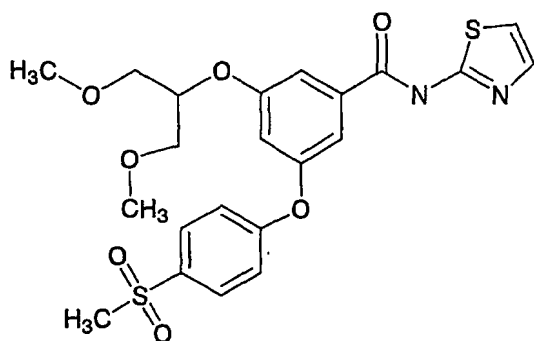
- 製造例6の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-メトキシ-2-ヒドロキシピロパン及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.59 (m,

1H), 6.89 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.22 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.38 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.8$ Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 463 $[M+H]^+$

製造例7



3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メトキシ
 10 メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

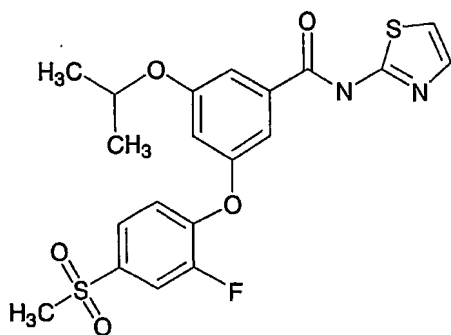
製造例7の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1,3-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-プロパン及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これ

15 して得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.08 (s, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.63 (d, 4H, $J=4.7$ Hz), 4.57 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.15 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.27 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.9$ Hz)

20 ESI-MS (m/e) : 493 $[M+H]^+$

製造例8



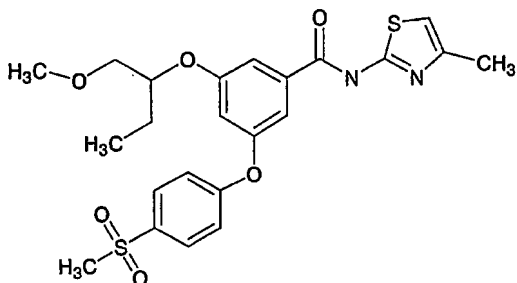
3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-
-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 8 の化合物は、製造例 1 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-プロモプロパン、2-アミノチアゾールを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.11 (3H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 6.81 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=7.5, 8.5\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 7.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 9



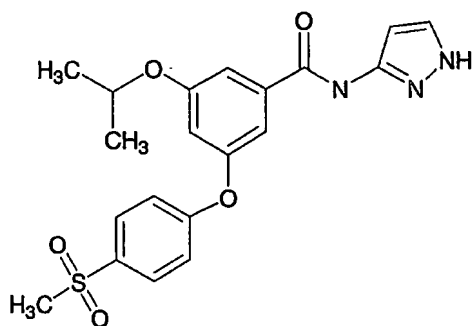
3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチルプロポキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例9の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシブタン、2-アミノ-4-メチルチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、
5 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.71 (quintet, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.23 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.15 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 10.6 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例10

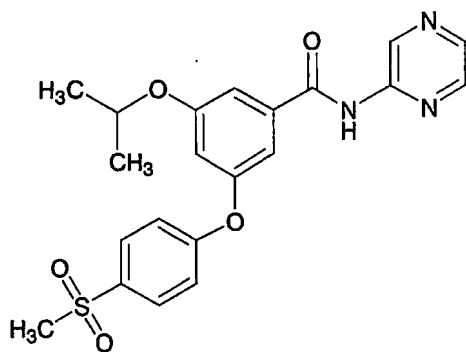


20 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラゾール-3-イル-ベンズアミドの調製

製造例10の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び3-アミノピラゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.06 (s, 3H), 4.58 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.00 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$), 6.78 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.32 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.14 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e) : 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 11



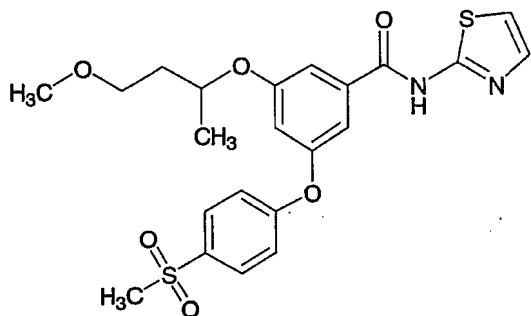
10

5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラジン-2-イルベンズアミドの調製

製造例 11 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン、2-アミノピラジンをを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.39 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.09 (s, 3H), 4.62 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.82 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.39 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.30 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 9.68 (brs, 1H)
 ESI-MS (m/e) : 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 12

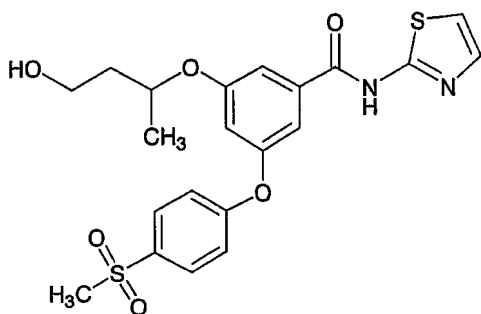


3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-(3-メトキシ-1-メチルプロポキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

- 5 製造例 12 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモ-4-メトキシブタン、2-アミノチアゾールを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.14 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.39 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.6 (br, 1H)
- 10
- 15 ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 13



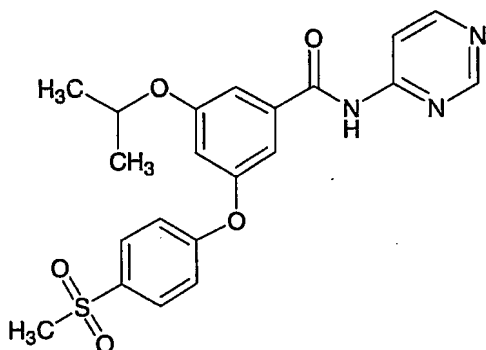
5- (3-ヒドロキシ-1-メチルプロポキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例13の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3- (4-メチルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、1- (tert-ブチルジメチルシロキシ) -3-ヒドロキシブタン及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.17 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.24 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.48 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 11.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例14



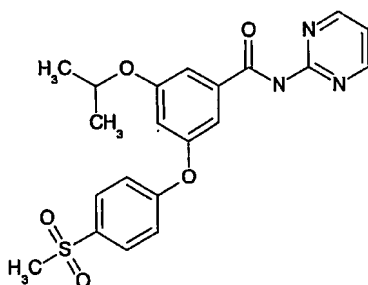
20 5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-ピリミジン-4-イル-ベンズアミドの調製

製造例14の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3- (4-メチルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び4-アミノピラジンをを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.90 (s, 3H), 4.63 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.83 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.29 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.31 (dd, 1H, $J=1.2, 5.6\text{ Hz}$), 8.61 (br, 1H), 8.70 (d, 1H, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.90 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 15



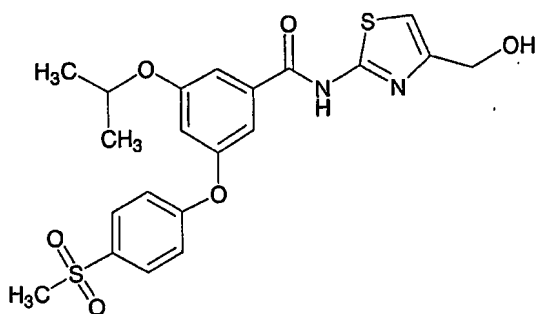
5-イソプロポキシ-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-N-(ピリミジン-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例 15 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
15 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-プロモプロパン及び2-アミノ
ピラジンをを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 4.62 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.79 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.31 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.60 (br, 1H), 8.68 (d, 2H, $J=5.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 16



N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-

5 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

製造例 16 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び 2-アミノ-4-(tertブチルジメチルシロキシメチル)-チアゾールを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること

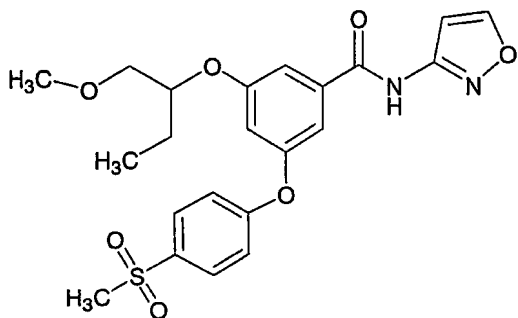
10 により白色アモルファスとして得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.08 (3H, s), 4.61–4.65 (3H, m), 6.83 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.87 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz),

15 7.95 (2H, d, $J=8.9$ Hz)

ESI-MS (m/e) : 463 [M+H]⁺

製造例 17

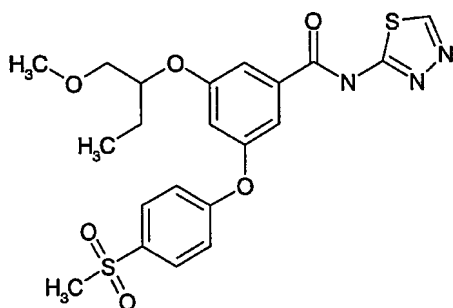


N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチルプロポキシ)-ベンズアミドの調製

製造例17の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 5 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシ
 プタン及び3-アミノ-オキサゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに
 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得ら
 れた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.74
 10 (quintet, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.01 (s, 3H), 3.38
 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 6.89 (m,
 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.3
 3 (s, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.64 (br, 1H)
 15 ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例18



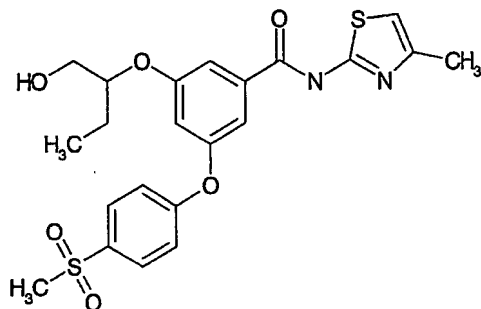
20 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチルプロポキシ)-N-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例18の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシ
 プタン及び2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールを用いて、製造例2と同様

の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.75 (quintet, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.44 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.73 (s, 1H), 12.0 (br, 1H)
ESI-MS (m/e): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例 19



15 5-(1-ヒドロキシメチルプロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例 19 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシブタン及び 2-アミノ-4-メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

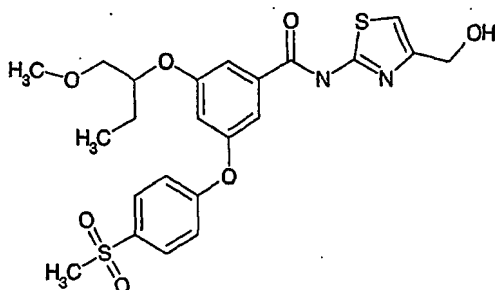
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.68 (m, 2H), 2.28 (d, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$), 3.09 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 6.75 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.13 (d, 2H,

$J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.28 (m, 1H), 7.93 (d, 2H , $J = 8.9 \text{ Hz}$), 10.8 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 477 $[M+H]^+$

製造例 20

5



N-(4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンシル
ホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチルプロポキシ)-ベンズアミド

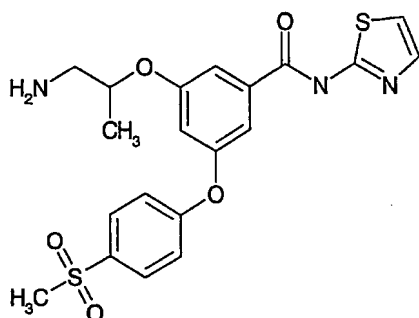
10 の調製

製造例 20 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシ
ブタン及び 2-アミノ-4-(tertブチルジメチルシロキシメチル)-チア
ゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
15 を組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (t, 3H , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.76
(quintet, 2H , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.10 (s, 3H), 3.40
(s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.64 (s,
20 2H), 6.89 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.18 (d, 2H ,
 $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.20 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.96 (d,
 2H , $J = 9.0 \text{ Hz}$), 10.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 507 $[M+H]^+$

製造例 21

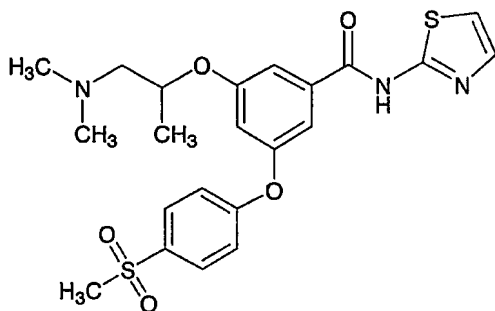


5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンシルホニルフェ
ノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 21 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブトキシカルボ
ニルアミノ)-2-ヒドロキシープロパン及び 2-アミノチアゾールを用いて、
製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.92
(d, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.09 (s, 3H), 4.41 (sextet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.86 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.14 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.25 (m, 1H), 7.42 (m, 1H) 8.87 (d,
15 2H, $J=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 22



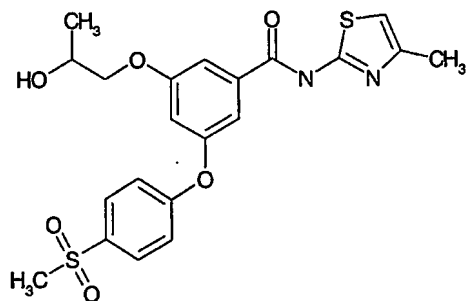
5-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホ
ニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例22の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-ジメチルアミノ-2-ヒドロ
キシプロパン及び2-アミノ-チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、こ
れに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物とし
て得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.3
10 0 (s, 6H), 2.42 (dd, 1H, $J=4.4, 13.0\text{ Hz}$), 2.6
8 (dd, 1H, $J=6.2\text{ Hz}, 13.0\text{ Hz}$), 3.09 (s, 3H), 4.
56 (dt, 1H, $J=4.5, 6.2\text{ Hz}$), 6.89 (m, 1H), 7.0
0 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.
22 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.41 (m, 1H),
15 7.93 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 11.4 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例23



20

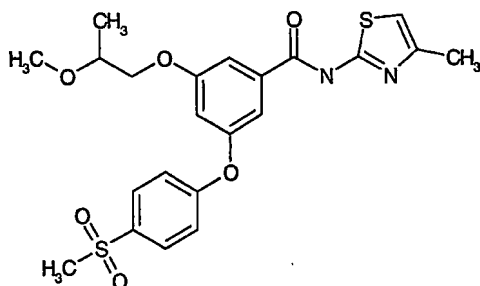
5-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例23の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-(tert-ブチルジメチル

シロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロパン及び 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 8 (d, 3H, $J=6.4\text{ Hz}$), 2. 2 0
 5 (d, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$), 3. 0 8 (s, 3H), 3. 7 9 (m, 1H),
 3. 9 3 (m, 1H), 4. 2 0 (m, 1H), 6. 5 7 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 6. 7 8 (m, 1H), 7. 0 9 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.
 1 6 (m, 1H), 7. 2 5 (m, 1H), 7. 9 2 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 11. 2 (br, 1H)
 10 ESI-MS (m/e) : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 2 4



- 15 3 - (4 - メタンサルホニルフェノキシ) - 5 - (2 - メトキシ - プロポキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - ベンズアミドの調製

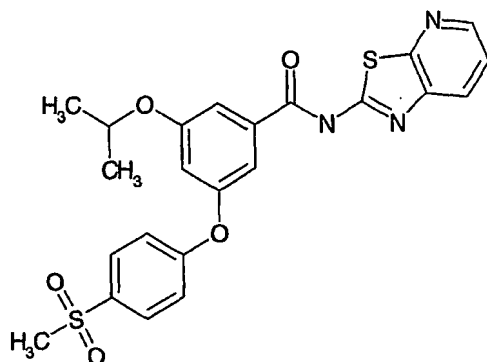
製造例 2 4 の化合物は、製造例 1 で得られた 5 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - プロパン及び 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

- ^1NMR (CDCl_3) δ : 1. 2 6 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2. 2 2 (d, 3H, $J=1.1\text{ Hz}$), 3. 0 8 (s, 3H), 3. 4 3 (s, 3H), 3. 7 2 (m, 1H), 3. 9 3 (m, 2H), 6. 5 7 (d, 1H, $J=1.1\text{ Hz}$)

z), 6.86 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.16 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 10.6 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 477 $[M+H]^+$

5 製造例 25



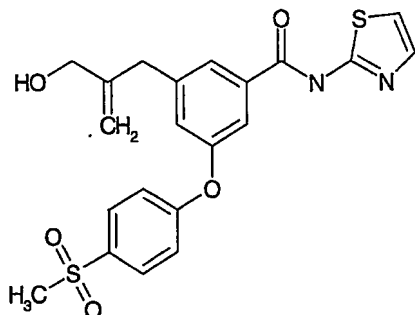
10 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例 25 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び 2-アミノ-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジンを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.09 (3H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.84 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=4.7, 8.1$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J=1.5, 4.7$ Hz)

ESI-MS (m/e): 484 $[M+H]^+$

製造例 26

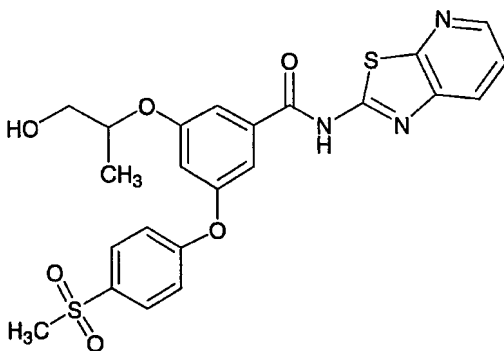


5 5-(2-ヒドロキシメチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.08 (3H, s), 3.49 (2H, s), 4.06 (2H, s), 4.91 (1H, s), 5.19 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 27



15

5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

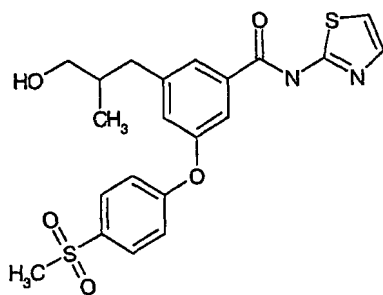
製造例 27 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ-チアゾロ[5,4-b]ピリジンを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
5 組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.74 (2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 4.57-4.62 (1H, m), 6.92 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$); 7.19 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=4.7, 8.2\text{ Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=1.4, 4.7\text{ Hz}$)
10

ESI-MS (m/e): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 28

15



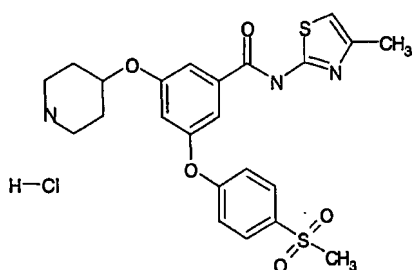
5-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.97-2.05 (1H, m), 2.50-2.94 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.50-3.56 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.
20

9.3 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 447 $[M+H]^+$

製造例 29



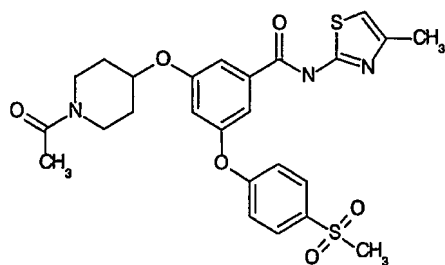
5

3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンズアミド塩酸塩の調製

製造例 29 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブトキシカルボ
 10 ニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン及び 2-アミノ-4-メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.93 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.30 (m,
 15 2H), 4.75 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (m, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.27 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.84 (d, 2H, $J=8.9$ Hz)

製造例 30



20

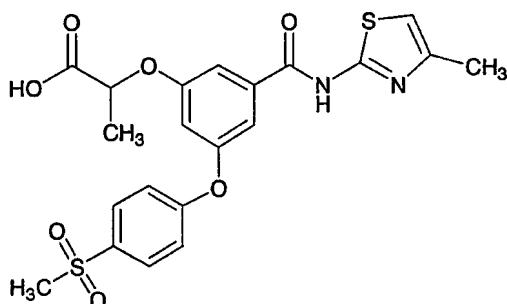
5 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - メタンスルホ
ニルフェノキシ) - N - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - ベンズアミド
の調製

製造例 30 の化合物は、製造例 1 で得られた 5 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチ
5 ルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、1 - アセチル - 4 - ヒドロキシ -
ピペリジン及び 2 - アミノ - 4 - チアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファ
スとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (m, 3H), 2.20 - 2.00 (m,
10 2H), 2.14 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.10 (s, 3H),
3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.8
4 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.92 (m,
1H), 7.18 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.43 (m, 1H), 7.
76 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$)

15 ESI-MS (m/e): 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 31



20 2 - [3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (4 - メチル - チアゾー
ル - 2 - イル - カルバモイル) - フェノキシ] プロピオン酸の調製

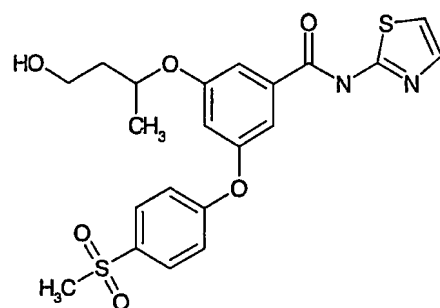
製造例 31 の化合物は、製造例 1 で得られた 5 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチ
ルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、2 - ブロモプロピオン酸 *tert* t
ブチルエステル及び 2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾールを用いて、製造例 1 と

同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。なお、本化合物の製造に際して、カルボキシ基の保護基である *tert*-ブチル基の除去は、文献記載の方法（例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等）、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.53 (d, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.28 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 5.03 (septet, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.82 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 32

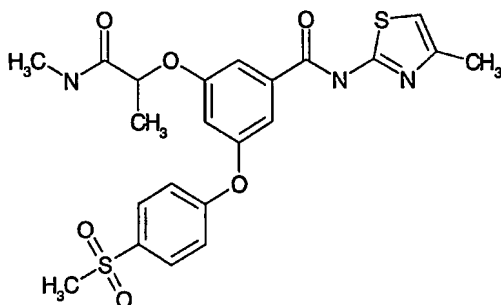


5-(3-(4-(tert-butoxy)-2-methylphenoxy)-4-methylphenyl)-2-thiazolyl-N-methylbenzamide の調製

製造例 32 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ-3-ヒドロキシブタン及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.83 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.98 (m, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.23 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.1 (br, 1H)
ESI-MS (m/e): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 33



10

3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチルカルバモイル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例 33 の化合物は、製造例 31 で得られた 2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(4-メチル-チアゾール-2-イル-カルバモイル)-フェノキシ] プロピオン酸とメチルアミンとを反応させることにより白色アモルファスとして得られた。製造例 31 で得られた該化合物とメチルアミンとの反応は、アミド結合形成反応であり、文献記載の方法（例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983 年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス(Comprehensive Organic Synthesis)、第 6 巻、Pergamon Press 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

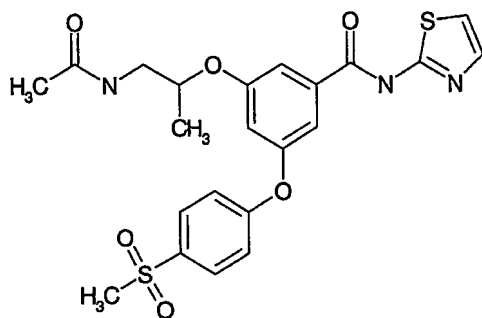
20

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.86 (d, 3H, $J=4.7\text{ Hz}$), 3.10 (s, 3H), 4.73 (q, 1

H, $J=6.6$ Hz), 6.47 (br, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.22 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 11.0 (br, 1H)

5 ESI-MS (m/e): 490 $[M+H]^+$

製造例 34



10 5-(2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 34 の化合物は、製造例 2 で得られた 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの有するヒドロキシ基をアミノ基に変換することにより得られた 5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドと酢酸とを反応させることにより白色アモルファスとして得られた。

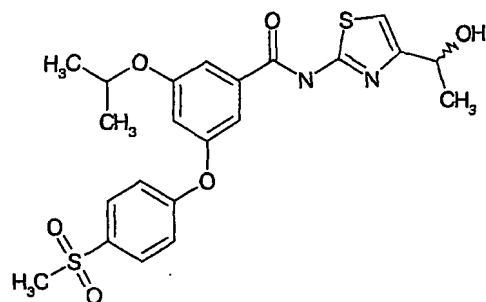
ヒドロキシ基からアミノ基への変換反応は、ヒドロキシ基をメシル基に変換した後、該メシル体とアジ化ナトリウムとを反応させてアジド体とした後に、トリフェニルホスフィン等によりアジド基を還元することにより行うことができる。該変換反応は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、Richard C. Larock 著 第 2 版、John Wiley & Sons 社、1999 年、等) に記載の方法、それに準じた方法又はこれらと常

法とを組み合わせることにより行うことができる。

また、3-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドと酢酸との反応は、アミド結合形成反応であり、工程1や他の工程で用いられるアミド結合形成反応と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.03 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.49 (t, 2H, $J=5.8\text{ Hz}$), 4.56 (sextet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.98 (t, 1H, $J=5.8\text{ Hz}$), 6.87 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.28 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 11.9 (br, 1H)
ESI-MS (m/e): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例35

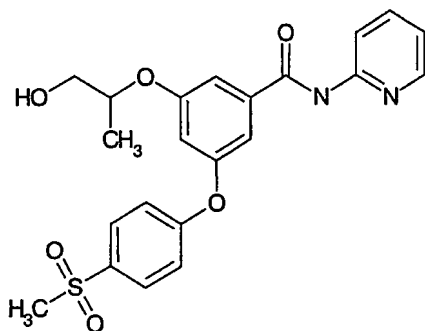


N-[4-(1-ヒドロキシーエチル)-チアゾール-2-イル]-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

製造例35の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び2-アミノ-4-(1-tertブチルジメチルシロキシーエチル)-チアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.55
 -1.60 (3H, br), 3.08 (3H, s), 4.63 (1H, quin
 t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.90 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.79-6.
 85 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H,
 5 br), 7.36 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 36



10

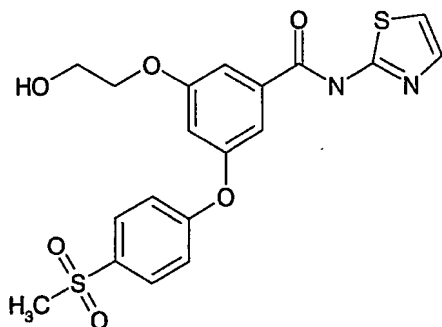
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
 フェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 36 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル
 15 シロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノピリジンを用いて、製造例
 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
 り白色結晶として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 3.08
 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.57-4.63 (1H,
 20 m), 6.48 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.13-7.17 (1H, m),
 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
 7.35 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.76 (1H, ddd, $J=1.6,$
 5.1, 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (1
 H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 443 $[M+H]^+$

製造例 37



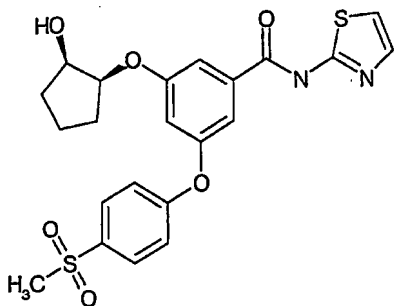
5 5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 37 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ジメチルブチルシロキシ)-2-ヒドロキシエタン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 10 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.10 (s, 3H), 4.01 (t, 2H, $J=4.5\text{ Hz}$), 4.14 (t, 2H, $J=4.5\text{ Hz}$), 6.87 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.16 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.30 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 11.3 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : 435 $[M+H]^+$

製造例 38



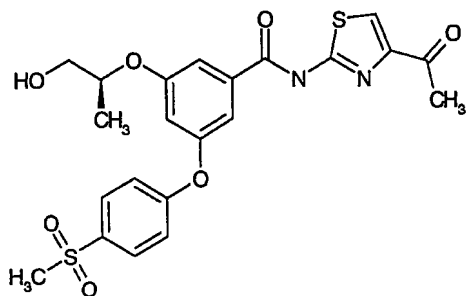
5-(2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンサルホニル
フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例38の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)-2-ヒドロキシシクロペンタン及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62–2.08 (6H, m), 3.08 (3H, s), 4.24–4.30 (1H, m), 4.55–4.60 (1H, m), 6.87 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$),
15 7.93 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

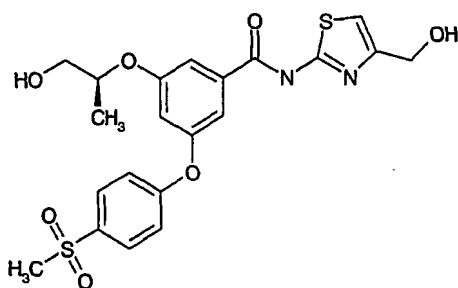
製造例39



N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

- 5 製造例39の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び4-アセチル-2-アミノ-チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.58 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.80 (2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.63 (1H, q, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.81-6.89 (1H, m), 7.12-7.19 (3H, m), 7.38 (1H, br), 7.83 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.95 (2H, dd, $J=8.9\text{ Hz}$)
- 15 ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例40



- 20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

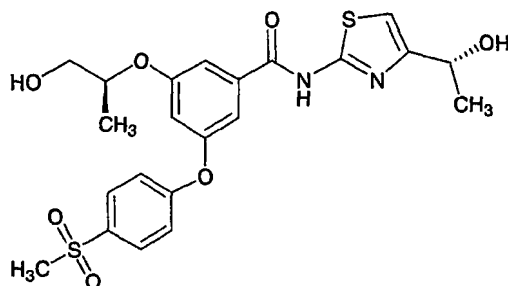
製造例40の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル

シロキシ) - 2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-tertブチルジメチルシロキシメチルチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.09
 5 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.55-4.66 (3H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.12-7.20 (3H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例41



N-[4-(1-ヒドロキシーエチル)-チアゾール-2-イル]-5-(2-ヒドロキシー-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

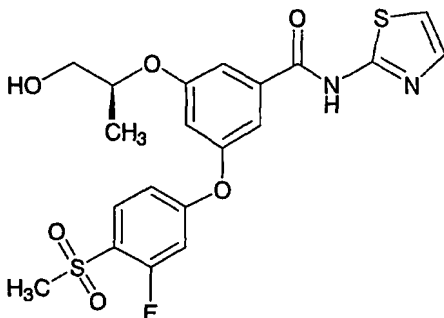
製造例41の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシー-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tertブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-(1-tertブチルジメチルシロキシエチル)チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.49
 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.12 (3H, s), 3.68 (2H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.60 (1H, q, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.80-4.9
 25 0 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.96-6.99 (1H, m), 7.

2.3 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.29–7.32 (1H, m), 7.47–7.50 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.9$ Hz)

ESI-MS (m/e) : 493 $[M+H]^+$

5 製造例 42



3- (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル 9.00 g (0.43 mol) のピリジン溶液 (50.0 ml) に1-ブロモ-2-フルオロ-4-ヨードベンゼン 20.4 g (0.68 mol)、炭酸セシウム 20.8 g (0.64 mol) 及び酸化銅 (II) 5.07 g (0.64 mol) を加えた後、窒素雰囲気下、130度で8時間攪拌した。反応液を濾過した後、減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルエステル及び飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル=9:1) により精製し、3- (4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ) -5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル 10.6 g (収率: 65%) を黄色油状物として得た。

得られたエステル体 357mg (0.93mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (6.0ml) にメタンスルフィン酸ナトリウム 757mg (7.41mmol) 及びヨウ化銅 1.41g (7.41mmol) を加えた後、反応液を 12

0度で6時間攪拌した。反応液に塩化ナトリウム水-アンモニア水(9:1)を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=2:1)により精製し、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メトキシ安息香酸メチルエステル170mg(収率:48%)を無色油状物として得た。

得られたエステル体3.34g(8.69mmol)の塩化メチレン溶液(60.0ml)に、トリフルオロ酢酸30.0mlを加え、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=3:7)により精製し、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル2.59g(収率:88%)を無色油状物として得た。

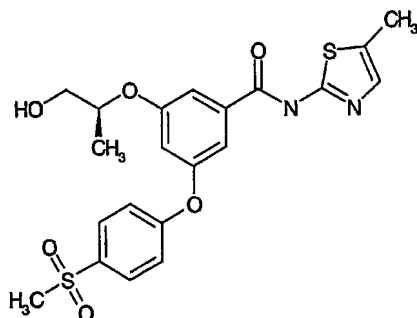
得られたフェノール体77.5mg(0.23mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1.0ml)に(2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン87.0mg(0.46mmol)及びトリフェニルホスフィン119mg(0.46mmol)を加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液)0.25ml(0.57mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=2:1)により精製し、5-((1S)-2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-1-メチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル80.0mg(収率:69%)を無色油状物として得た。

製造例42の化合物は、得られた5-((1S)-2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-1-メチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル及び2-アミノ-チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.78-3.80 (2H, m), 4.56-4.61 (1H,

m), 6.83–6.94 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J=3.5$ Hz),
 7.23 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=3.5$ Hz),
 7.41 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.94 (1H, t, $J=8.2$ Hz)
 ESI-MS (m/e): 467 $[M+H]^+$

5 製造例 43



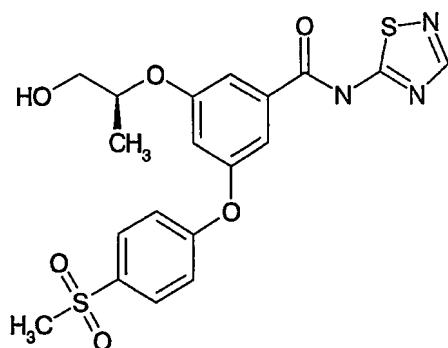
10 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル フェノキシ)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

製造例 43 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.37 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.69–3.76 (2H, m), 4.52–4.57 (1H, m), 6.82 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 463 $[M+H]^+$

製造例 44



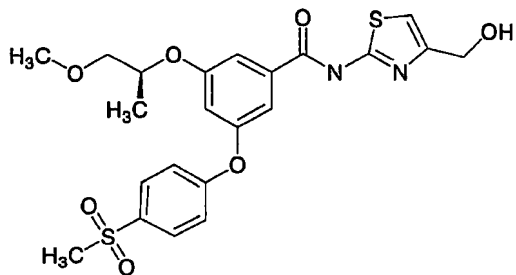
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-([1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミ
ドの調製

- 5 製造例44の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.12 (3H, s), 3.68 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.58-4.85 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s)

- 15 ESI-MS (m/e): 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例45



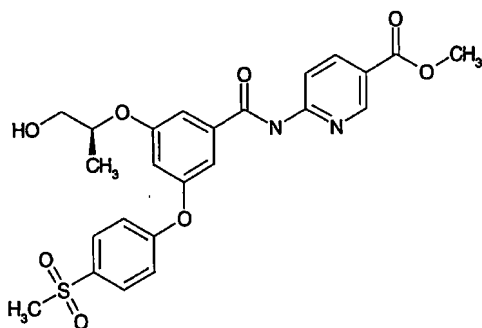
N-(4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-ベンズアミドの調製

製造例45の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン及び2-アミノ-4-tertブチルジメチルシロキシメチルチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.09 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 4.58-4.67 (3H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.35-7.38 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例46



5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)-ベンズアミドの調製

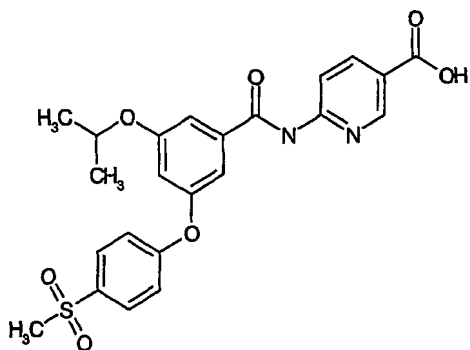
製造例46の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tertブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-5-メトキシカルボニル

ーピリジンを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.10 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.33–8.46 (m, 2H), 8.80 (br, 1H), 8.93 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例47



15 6-[5-イソプロポキシ-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-ベンゾイルアミノ]ニコチン酸の調製

製造例47の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び6-アミノニコチン酸を用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

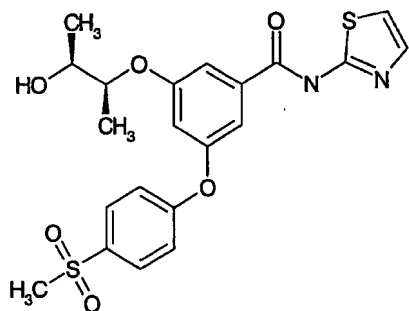
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.20 (s, 3H), 4.76 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.94 (m, 1H), 7.23 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.33 (m, 1H),

7.49 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.29 (m, 2H), 8.87 (m, 1H), 11.2 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 471 $[M+H]^+$

製造例 48

5



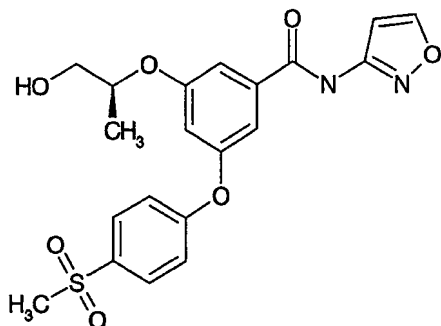
5-(2-ヒドロキシ-1-メチルプロポキシ)-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

10 製造例 48 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-(tert-ブチルジメチルシロキシ-3-ヒドロキシ)ブタン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.28 (s, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.23 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.0 (br, 1H)

20 ESI-MS (m/e): 463 $[M+H]^+$

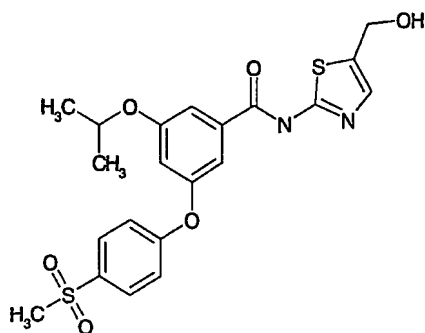
製造例 49



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

- 5 製造例49の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノオキサゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.04 (br, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.19 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$), 9.24 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (m/e): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例50



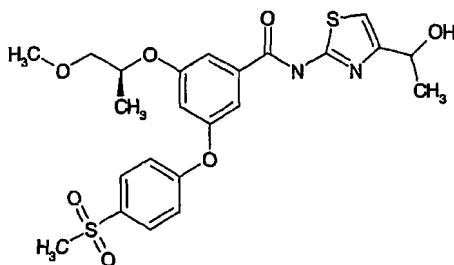
N-(5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

製造例50の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-プロモプロパン及び2-アミノ-5-ホルミルチアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 4.59 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.79 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13-1.18 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 11.2 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例51



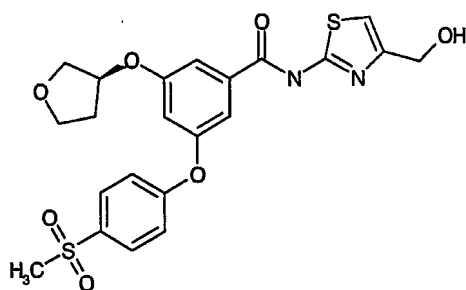
N-[4-(1-ヒドロキシーエチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミドの調製

製造例51の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-メトキシ-2-ヒドロキシープロパン及び2-アミノ-4-(1-tertブチルジメチルシロキシエチル)チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.55

(3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.41 (3H, s),
 3.49–3.64 (2H, m), 4.59–4.70 (1H, m), 4.90
 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.80 (1H, br s), 6.90 (1H,
 br), 7.16 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.23–7.26 (1H,
 5 br), 7.42 (1H, br s), 7.94 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 507 $[M+H]^+$

製造例 52



10

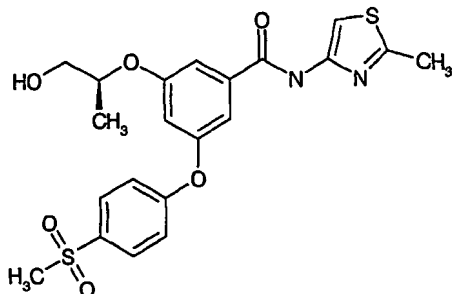
N-(4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスル ホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンズ アミドの調製

製造例 52 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 15 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、3-ヒドロキシ-テトラヒドロフ
 ラン及び 2-アミノ-4-tertブチルジメチルシロキシメチルチアゾールを
 用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
 わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.36 (2H, m), 3.09 (3H,
 20 s), 3.39–4.07 (4H, m), 4.66 (2H, s), 4.96–5.
 05 (1H, m), 6.84 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.15–7.2
 0 (3H, m), 7.30 (1H, br), 7.96 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$
 z)

ESI-MS (m/e): 491 $[M+H]^+$

製造例 5 3



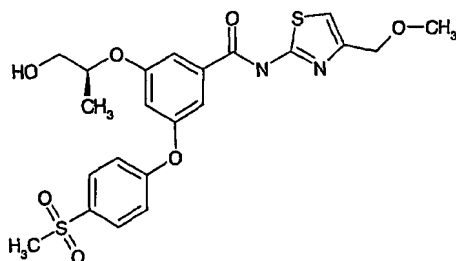
5 5-(2-(ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミドの調製

- 製造例 5 3 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル
 シロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 4-アミノ-2-メチルチアゾールを
 10 用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
 わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.31 (br, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.90 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

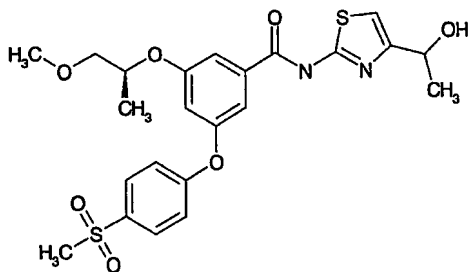
製造例 5 4



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)-ベンズア
ミドの調製

- 5 製造例54の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル
シロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-メトキシメチルチア
ゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
を組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.0
9 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.44 (m,
2H), 4.57 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.91 (s, 1H),
7.10-7.26 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.97 (d, 2H,
 $J=8.9\text{ Hz}$), 9.67 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (m/e): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例55



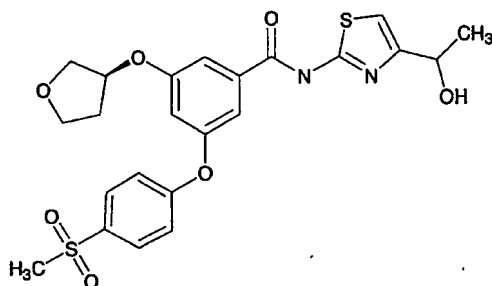
- 20 N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)
-ベンズアミド(製造例51のジアステレオ異性体)の調製

- 製造例55の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシプロ
25 パン及び2-アミノ-4-(1-tert-ブチルジメチルシロキシエチル)チ

アゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.55 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.41 (3H, s),
 5 3.49–3.64 (2H, m), 4.59–4.70 (1H, m), 4.90 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.80 (1H, br s), 6.90 (1H, br), 7.16 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.23–7.26 (1H, br), 7.42 (1H, br s), 7.94 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例56



15 N-[4-(1-ヒドロキシーエチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミドの調製

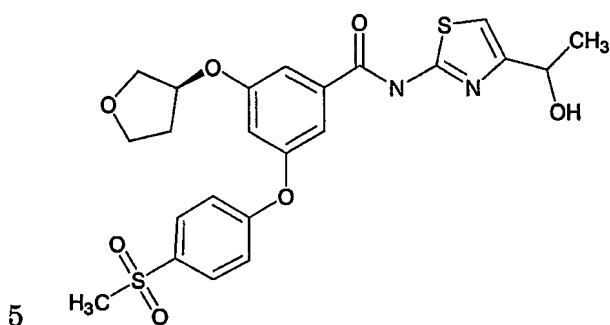
製造例56の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、3-ヒドロキシテトラヒドロフラン及び2-アミノ-4-(1-tertブチルジメチルシロキシエチル)チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.36 (2H, m), 0.39 (3H, s), 3.89–4.07 (4H, m), 4.85–4.95 (1H, m), 4.97–5.04 (1H, m), 6.81–6.85 (2H, m), 7.16 (2
 25 H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.23 (1H, br s), 7.34 (1H, br

s), 7.96 (2H, d, $J=8.7$ Hz)

ESI-MS (m/e): 505 $[M+H]^+$

製造例 57



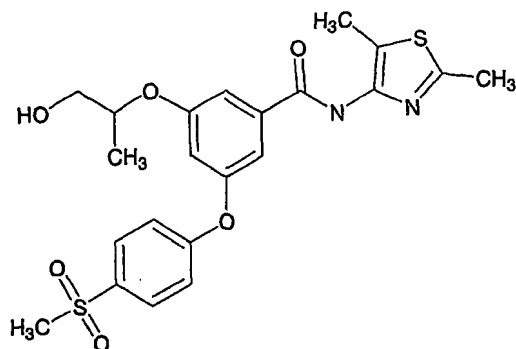
N-[4-(1-ヒドロキシーエチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド (製造例 56 のジアステレオ異性体) の調製

- 10 製造例 57 の化合物は、製造例 56 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.10–2.35 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.89–4.06 (4H, m), 4.86–4.95 (1H, m), 4.97–5.05 (1H, m), 6.81–6.85 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.22 (1H, brs), 7.34 (1H, brs), 7.96 (2H, d, $J=8.7$ Hz)

15 ESI-MS (m/e): 505 $[M+H]^+$

製造例 58



N-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド

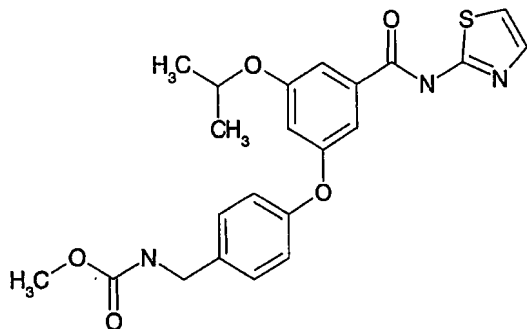
5 の調製

製造例 58 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ) -2-ヒドロキシプロパン及び 4-アミノ-2, 5-ジメチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 28 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2. 32 (s, 3H), 2. 56 (s, 3H), 3. 07 (s, 3H), 3. 72 (m, 2H), 4. 53 (m, 1H), 6. 79 (t, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7. 08 (dd, 2H, $J=2.0, 6.8\text{ Hz}$), 7. 18 (s, 1H), 7. 32 (s, 1H), 7. 89 (dd, 2H, $J=2.0, 6.8\text{ Hz}$), 8. 67 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 59



5-イソプロポキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)-
N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 3, 5-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル 25.0 g (0.15 mmol)、
のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (250 ml) に炭酸カリウム 41.0 g
(0.30 mmol) 及び2-ブロモプロパン 23.8 g (0.19 mmol)
を加えた後、反応液を80度で4時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチ
ルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮
10 した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ
チルエステル=5:1) により精製し、5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安
息香酸メチルエステル 12.0 g (収率: 38%) を無色油状物として得た。

- 得られたフェノール体 700 mg (3.30 mmol) の塩化メチレン溶液 (3
0 ml) にモレキュラーシーブズ 4A 1.05 g、p-ホルミルフェニルホウ酸
15 1.00 g (6.70 mmol)、酢酸銅 (II) 605 mg (3.30 mmol)
及びトリエチルアミン 2.32 ml (16.6 mmol) を加えた後、酸素雰囲気
下、室温で一晩攪拌した。反応液を濾過した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル=5:1)
により精製し、3-(4-ホルミルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香
20 メチルエステル 593 mg (収率: 57%) を無色油状物として得た。

得られたホルミル体 590 mg (1.88 mmol) のメタノール溶液 (20
ml) に水素化ホウ素ナトリウム 85.0 mg (2.25 mmol) を加えた後、
反応液を室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水
溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝2：1）により精製し、3-（4-ヒドロキシメチルフェノキシ）-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル567mg（収率：95%）を無色油状物として得た。

- 5 得られたアルコール体200mg（0.63mmol）のクロロホルム溶液（10ml）に、トリエチルアミン0.18ml（1.26mmol）及び塩化メタンスルホニル0.073ml（0.95mmol）を加え、反応液を50度で15分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にDMF5.0
- 10 mlを加えて溶解し、アジ化ナトリウム123mg（1.90mmol）を加え、80度で1時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮し、アジド体の粗生成物を得た。

- 得られたアジド体のテトラヒドロフラン-水（10：1）溶液（11ml）にトリフェニルホスフィン247mg（1.26mmol）を加え、反応液を90
- 15 度で14時間攪拌した。反応液に2N塩酸水溶液を添加し、酸性水溶液とした。酢酸エチルエステルで洗浄後、水層に4N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、塩基性水溶液とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮し、アミン体を粗生成物として67.8mg（収率：34%）得た。

- 得られたアミン体のクロロホルム溶液（5.0ml）にトリエチルアミン（0.
- 20 057ml（0.41mmol）及びクロロギ酸メチルエステル0.024ml（0.31mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮し、メトキシカルボニルアミノメチル体を粗生成物として得た。

- 得られたメトキシカルボニルアミノメチル体のテトラヒドロフラン-メタノール（5：3）溶液（8.0ml）に、4N水酸化ナトリウム水溶液1.0ml（4.
- 25 00mmol）を加え、反応液を50度で一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）により精製し、5-イソプロポキシ-3-（4-メトキシ

カルボニルアミノメチルフェノキシ) -安息香酸 63.1 mg (収率: 85%)
を白色固体として得た。

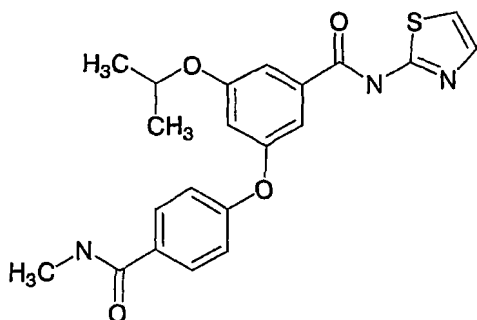
得られたカルボキシル体のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.0 ml)
に2-アミノチアゾール 33.0 mg (0.33 mmol)、1-ヒドロキシベン
5 ゾトリアゾール水和物 76.0 mg (0.49 mmol) 及び1-(3-ジメチ
ルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 63.0 mg (0.33
mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエ
ステルで抽出し、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:1) により精製し、表題
10 化合物を白色固体として得た。製造例59により得られた化合物の分析データを
下記に示す。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.71
(3H, s), 4.36 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.57 (1H, m),
4.99–5.10 (1H, br), 6.75 (1H, brs), 6.96–7.
15 05 (4H, m), 7.20 (1H, br), 7.27–7.34 (3H, m),
10.70–10.88 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記製造例59と同様の方法により、製造例60乃至64の化合物を得た。以
下にこれらの化合物の構造及び分析データを示す。

20 製造例60



5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルバモイルフェノキシ) -N-チア

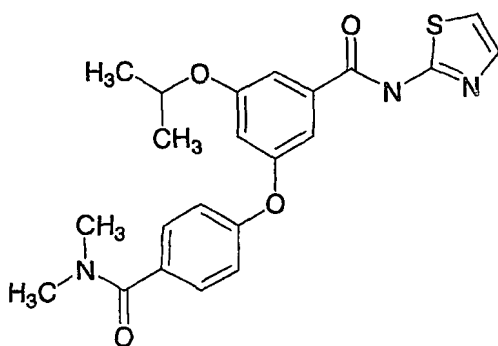
ゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例60の化合物は、製造例59で得られた3-(4-ホルミルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステルのホルミル基を酸化して得られた3-(4-カルボキシフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステルとメチルアミンとの縮合反応により得られた3-(4-メチルカルバモイルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと同様の方法により無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.00 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.58 (1H, m), 6.12-6.21 (1H, br), 6.79 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.99-7.06 (4H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.72 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例61



3-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チ

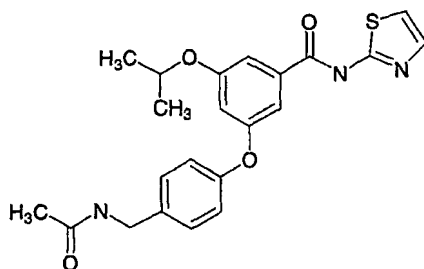
20 アゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例61の化合物は、製造例60で得られた3-(4-カルボキシルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、ジメチルアミン及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例60と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと同様の方法により無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.98
 - 3.15 (6H, br), 4.56 (1H, m), 6.78 (1H, t, $J=$
 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.00-7.06 (2
 H, m), 7.14-7.17 (1H, m), 7.24-7.28 (2H, m),
 7.40-7.47 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 62



10

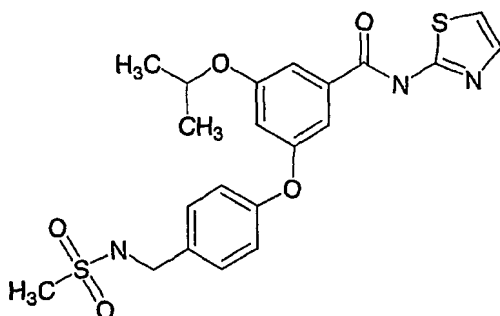
5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルボニルアミノメチルフェノキシ)- N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

製造例 59 で得られた 3-(4-アミノメチルフェノキシ)-5-イソプロポ
 キシ安息香酸メチルエステル、アセチルクロライド及び 2-アミノチアゾールを
 15 用いて、製造例 59 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
 合わせるにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.0
 5 (3H, s), 4.40 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.57 (1H, m),
 5.95-6.07 (1H, br), 6.78 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$),
 20 6.93-7.02 (4H, m), 7.20-7.32 (4H, m)

ESI-MS (m/e) : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 63



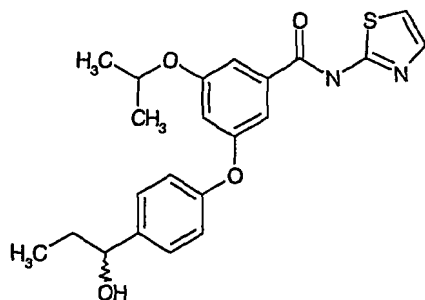
5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルアミノメチルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

- 5 製造例 63 の化合物は、製造例 59 で得られた 3-(4-アミノメチルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、メタンスルホニルクロリド及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 59 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.32 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.60 (1H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 6.77 (1H, m), 6.98-7.38 (8H, m)

ESI-MS (m/e): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 製造例 64



3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]-5-イソプロポキシ

－N－チアゾール－2－イル－ベンズアミドの調製

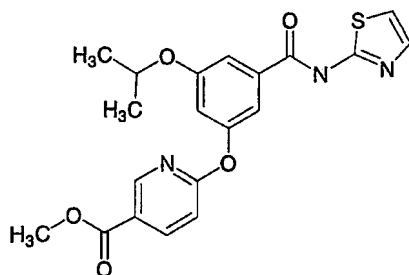
製造例 6 4 の化合物は、製造例 5 9 で得られた 3－（4－ホルミルフェノキシ）－5－イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、エチルマグネシウムブロミド及び 2－アミノチアゾールを用いて、製造例 5 9 と同様の方法、これに準じた方法
 5 又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。
 なお、3－（4－ホルミルフェノキシ）－5－イソプロポキシ安息香酸メチルエステルとエチルマグネシウムブロミドとの反応は、いわゆるグリニャー反応でありあり、文献記載の方法（例えば、コンプリヘンシブ オーガニック トランス
 10 formations）Richard Lら著、VCH Publisher
 s 社、1988 年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.34 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.67–1.88 (2H, m), 4.51–4.63 (2H, m), 6.76 (1H, t, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.95–7.07 (3H, m), 7.04–7.07 (1H, m), 7.20–7.24 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 6 5

20



6－[3－イソプロポキシ－5－（チアゾール－2－イルカルバモイル）－フェノキシ]－ニコチン酸メチルエステルの調製

25 製造例 5 9 で得られた 5－ヒドロキシ－3－イソプロポキシ安息香酸メチルエ

ステル 3.0 g (14.3 mmol) のメタノール溶液 (50 ml) に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1) により精製し、5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸 2.44 g (収率：87%) を白色固体として得た。

得られたカルボン酸 2.40 g (12.2 mmol) のクロロホルム溶液 (50 ml) に、氷冷下、2-アミノチアゾール 2.45 g (24.5 mmol)、トリエチルアミン 3.40 ml (24.5 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド 4.14 g (24.5 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液 (40 ml) に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 1) により精製し、5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド 1.81 g (収率：53%) を白色固体として得た。

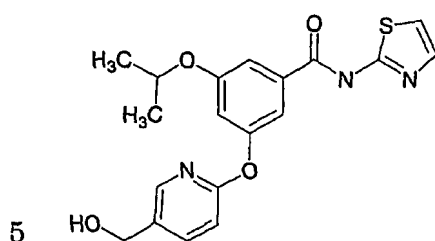
得られたアミド体 100 mg (0.36 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10.0 ml) に、6-クロロニコチン酸メチルエステル 123 mg (0.72 mmol)、炭酸カリウム 199 mg (1.44 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、80 度で 18 時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。製造例 65 により得られた化合物の分析データを下記に示す。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.60 (1H, m), 6.91–7.02 (3H, m), 7.29–7.40 (3H, m), 8.31 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4 \text{ Hz}$),

8. 81 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

ESI-MS (m/e) : 414 $[M+H]^+$

製造例 66



3-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

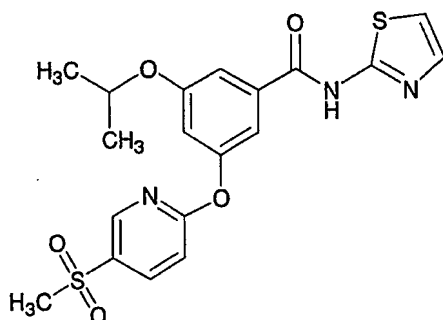
製造例 65 で得られた 6-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-フェノキシ]-ニコチン酸メチルエステル 60.0 mg (0.15 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 ml) に氷冷下、水素化アルミニウムリチウム 6.0 mg (0.16 mmol) を加え、0 度で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。以下に製造例 66 により得られた化合物の分析データを下記に示す。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 4.54-4.64 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.90 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.77 (1H, dd, $J=2.8, 8.3$ Hz), 8.14 (1H, br)

ESI-MS (m/e) : 386 $[M+H]^+$

上記製造例 65 又は 66 と同様の方法により、製造例 67 乃至 73 の化合物を得た。以下にこれらの化合物の分析データを示す。

製造例 67



5-イソプロポキシ-3-(5-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-N-

5 チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 67 の化合物は、製造例 65 で得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド及び 2, 5-ビスメタンスルホニルピリジンを用いて、製造例 65 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

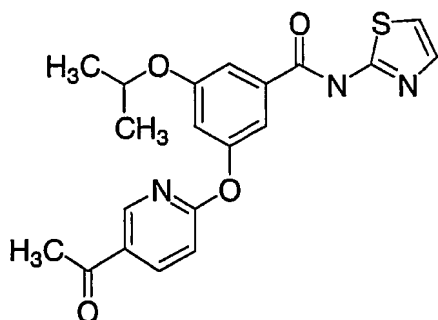
- 10 なお、2, 5-ビスメタンスルホニルピリジンは、2, 5-ジブロモピリジンとナトリウムチオメトキシドとを反応させて、2, 5-ビス-メチルチオピリジンとした後にメタクロロ過安息香酸で酸化することにより得られた。2, 5-ジ
- 20 ブロモピリジンとナトリウムメトキシドとの反応、及び 2, 5-ビス-メチルチオピリジンをメタクロロ過安息香酸

- 15 で酸化させる反応は常法により行うことができる。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.11 (3H, s), 4.58-4.66 (1H, m), 6.93 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J=2.6, 8.7\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 68

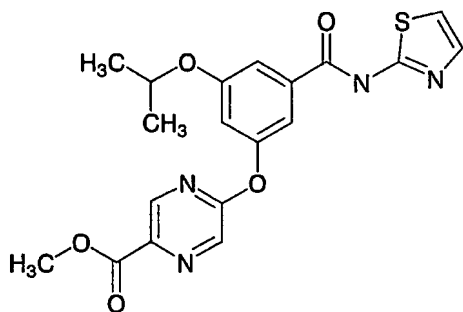


3-(5-アセチルピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 68 の化合物は、製造例 65 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド及び 2-クロロ-5-アセチルピリジンを用いて、製造例 65 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.59 (3H, s), 4.61 (1H, m), 6.93 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.38 (2H, m), 8.30 (1H, dd, $J=2.5, 8.6\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例 69



5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボニルピラジン-2-イル-オ

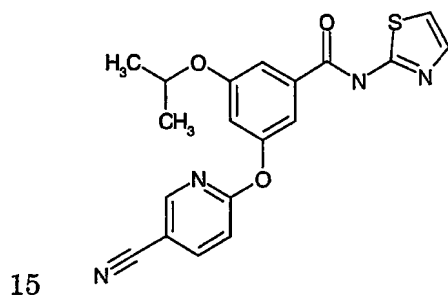
キシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 69 の化合物は、製造例 65 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド及び 2-クロロ-5-メトキシカルボニルピラジンを用いて、製造例 65 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.03 (3H, s), 4.57-4.65 (1H, m), 6.95 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.33-7.35 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 70



3-(5-シアノーピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

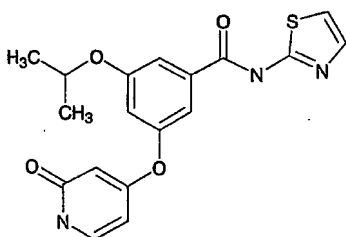
製造例 70 の化合物は、製造例 65 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド及び 2,5-ジプロモピリジンを用いて、製造例 65 と同様の方法により得られた 3-(5-ブromo-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドとシアン化銅(I)とを反応させることにより無色アモルファスとして得られた。

なお、3-(5-ブロモピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロピル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドとシアン化銅との反応は、文献記載の方法（例えば、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) Richard Lら著、VCH Publishers社、1988年、等）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせた方法により製造することができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.61 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.47-8.49 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 71



5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 71 の化合物は、製造例 59 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、4-ブロモピリジン塩酸塩及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 65 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

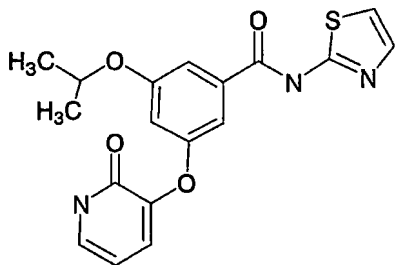
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.73-4.83 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.03 (1H, dd, $J=2.5, 7.4\text{ Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$),

7.30 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.38–7.44 (2H, m), 7.55–7.59 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 372 $[M+H]^+$

製造例 7 2

5



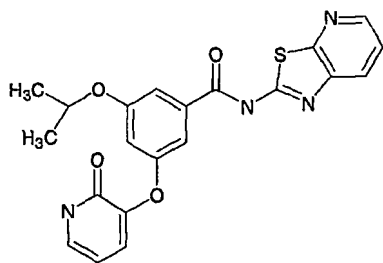
5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

10 製造例 7 2 の化合物は、製造例 5 9 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、3-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 6 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 4.62–4.72 (1H, m), 6.41 (1H, dd, $J=6.7, 7.2$ Hz), 6.76 (1H, t, $J=2.3$ Hz), 7.10–7.13 (1H, dd, $J=1.5, 2.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.27–7.29 (1H, m), 7.30–7.37 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J=3.6$ Hz)

20 ESI-MS (m/e): 372 $[M+H]^+$

製造例 7 3



5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド

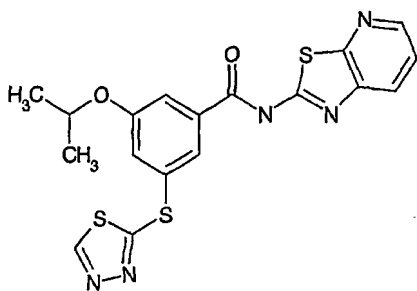
5 の調製

製造例 73 の化合物は、製造例 59 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、3-ブロモ-2-ヒドロキシ-ピリジン及び 2-アミノ-チアゾロ[5,4-b]ピリジンを用いて、製造例 65 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.68-4.81 (1H, m), 6.25 (1H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.68-6.72 (1H, m), 7.13-7.16 (1H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.44-7.54 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.46-8.52 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 74



5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファ
ニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

3-ヒドロキシ-5-ヨード安息香酸メチルエステル120mg (0.43mmol)、のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(4.0ml)に炭酸カリウム298mg (2.16mmol)及び2-ブロモプロパン0.12ml (1.29mmol)を加えた後、反応液を80度で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=5:1)により精製し、5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル133mg (収率:96%)を無色油状物として得た。

得られたヨード体132mg (0.41mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に2-メルカプト-1, 3, 4-チアジアゾール292mg (2.47mmol)、炭酸カリウム456mg (3.30mmol)、ヒドロキノン27.0mg (0.25mmol)及び臭化銅(I)35.0mg (0.25mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、130度で40分間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=1:1)により精製し、5-イソプロポキシ-3-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル-チオ)安息香酸メチルエステル8.90mg (収率:7%)を無色油状物として得た。

得られたエステル体のメタノール溶液(1.0ml)に、2N水酸化ナトリウム水溶液0.14ml (0.29mmol)を加え、反応液を室温で5時間攪拌した。反応液に2N塩酸水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、カルボキシル体の粗生成物を得た。

得られたカルボキシル体のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1.2ml)に2-アミノ-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン8.20mg (0.054mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物5.00mg (0.037mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

塩酸塩 7.10 mg (0.037 mol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝1：1）により精製し、表題化合物を白色固体として得た。製造例 74 により得られた化合物の分析データを下記に示す。

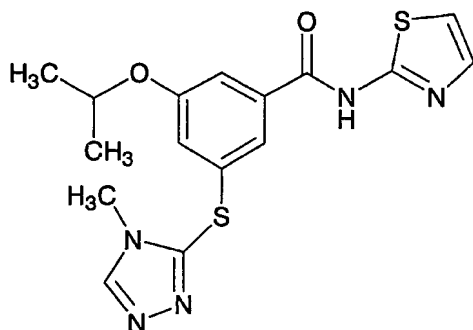
- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.54–4.62 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J=4.6, 8.2\text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, dd, $J=1.4, 4.6\text{ Hz}$), 9.07 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記製造例 74 と同様の方法により、製造例 75 乃至製造例 88 の化合物を得た。以下にこれらの化合物の内、代表例の化合物の分析データを示す。

製造例 75

15



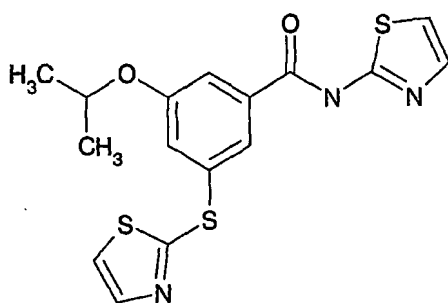
5-イソプロポキシ-3-(4-メチル-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 20 製造例 75 の化合物は、製造例 74 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 3-メルカプト-4-メチル-[1,2,4]トリアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.65 (3H, s), 4.53–4.57 (1H, m), 6.98 (1H, q, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.29 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e): 374 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 76



10 5-イソプロポキシ-3-チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

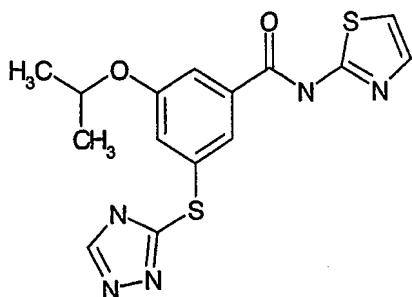
製造例 76 の化合物は、製造例 75 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 2-メルカプト-チアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と

15 を組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.54–4.62 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.29–7.32 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=1.5, 2.2\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$),

20 7.77 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$)

製造例 77



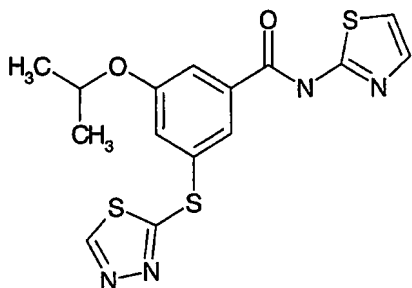
5-イソプロポキシ-3-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 77 の化合物は、製造例 74 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 3-メルカプト-[1,2,4]トリアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.59-4.63 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=1.0\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 製造例 78



5-イソプロポキシ-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファ

ニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

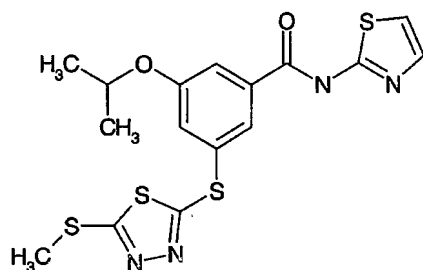
製造例 7 8 の化合物は、製造例 7 4 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 2-メルカプト- [1, 3, 4] チアジアゾールを用いて、製造例 7 4 と同様の方法、これに準じた方法
5 又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 3 7 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4. 7 1-4. 8 1 (1H, m), 7. 1 4 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7. 4 5 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7. 5 0 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7. 6 8 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7. 8 9 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.

10 3 2 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 7 9



15 5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファニル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 7 9 の化合物は、製造例 7 4 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 2-メルカプト-5-メチルスルファニル-[1, 3, 4]チアジアゾールを用いて、製造例 7 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 3 4 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2. 7 5 (3H, s), 4. 5 5-4. 6 3 (1H, m), 6. 9 7 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7. 1 3 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7. 3 2 (1H, t,

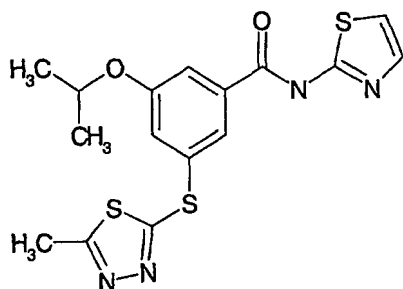
25

$J=1.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 425 $[M+H]^+$

製造例 80

5



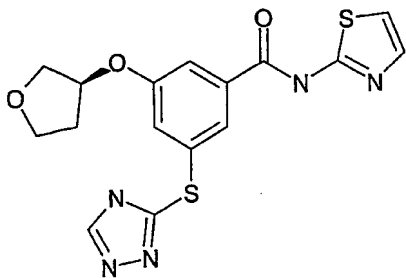
5-イソプロポキシ-3-(5-メチル- [1, 3, 4] チアゾール-2-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 80 の化合物は、製造例 74 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 2-メルカプト-5-メチル- [1, 3, 4] チアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.72 (3H, s), 4.56-4.64 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 393 $[M+H]^+$

20 製造例 81



5 - (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-
3 - (4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ベンズア

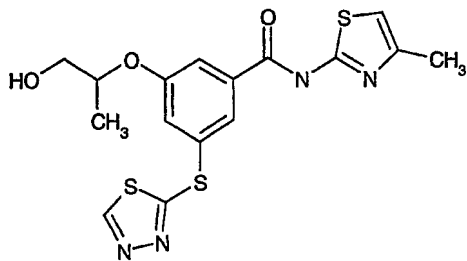
5 ミドの調製

製造例 8 1 の化合物は、2-プロモプロパンの代わりに、(3R)-3-プロモプロパンを用いて、製造例 7 4 と同様の方法により製造した 5-ヨード-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 3-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾールを用いて、製造例 7 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.05–2.24 (2H, m), 3.89–4.02 (4H, m), 4.94–4.98 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.23 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.32 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 390 [M+H]⁺

製造例 8 2



5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) -3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ベンズアミドの調製

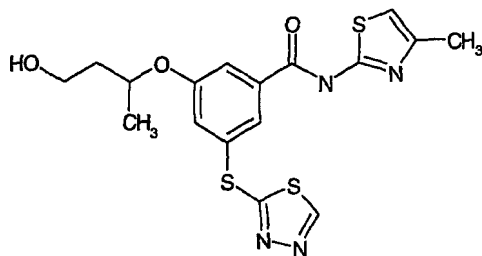
製造例 82 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-tert-ジメチルシロキシ-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-メチル-チアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた3-(2-tert-ブチル-ジメチルシロキシ-1-メチル-エトキシ) -5-ヨード-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、2-メルカプト-[1, 3, 4] チアジアゾールを用いて、製造例 74 と同様、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基であるtert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.32 (d, 3H, J=6.2Hz), 2.38 (s, 3H), 4.79 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 9.08 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 409 [M+H]⁺

製造例 83

20



5 - (3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ) -N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) -3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ベンズアミドの調製

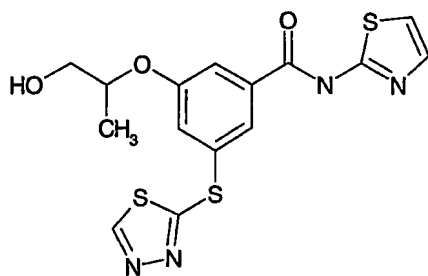
25

製造例 8 3 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、5-tert-ブチルジメチルシロキシ-ペンタン-2-オール及び2-アミノ-4-メチル-チアゾールを用いて製造例 6 5 と同様の方法により得られた
 3-(3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-プロポキシ)-5-ヨード-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、2-メルカプト-[1, 3, 4]チアジアゾールを用いて、製造例 7 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれら常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。また、ヒドロキシ基の保護基であるtert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.10-1.75 (m, 4H), 2.18 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 3.78 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.56 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.38 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.1 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 8 4



20

5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

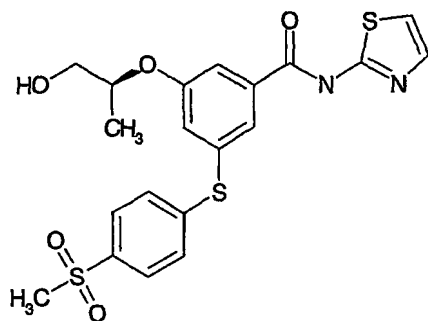
製造例 8 4 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-tert-ブトキシ-2-オール及び2-アミノチアゾールを用いて製

25

造例 65 と同様の方法により得られた 3- (2-tert-ブチルジメチルシロキシー-1-メチル-プロポキシ) -5-ヨード-N- (チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、2-メルカプト- [1, 3, 4] チアジアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である tert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.80 (m, 2H), 4.62 (sextet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.27 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.40 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 9.09 (s, 1H)
ESI-MS (m/e): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 85



5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェニルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

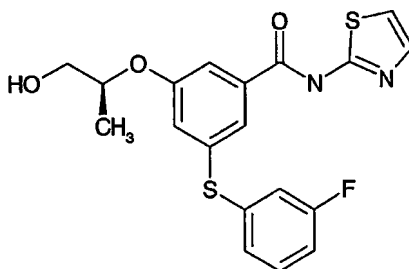
製造例 85 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-tert-ブチルジメチルシロキシーブタン-2-オール及び2-アミノチアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた 3- (2-tert-ブチルジメチルシロキシー-1-メチル-プロポキシ) -5-ヨード-N- (チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、2-メルカプト- [1, 3, 4] チアジアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である *tert*-ブチルジメチルシロキシ基は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.24 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.55 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.84 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.3 (br, 1H)

10 ESI-MS (m/e) : 465 [M+H]⁺

製造例 86



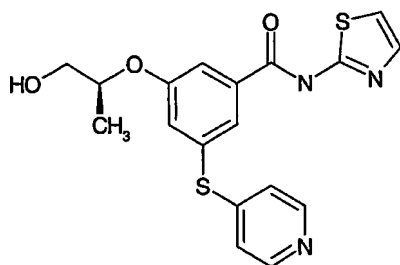
15 3-(3-フルオロフェニルチオ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

製造例 86 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-(tert-ジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノチアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた 3-(2-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-エトキシ)-5-ヨード-N-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-フルオロチオフェノールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である tert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに

25 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 2 7 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3. 7 5 (m, 2H), 4. 5 4 (m, 1H), 7. 1 8–6. 9 5 (m, 4H), 7. 2 1 (m, 1H), 7. 3 0 (m, 1H), 7. 5 2–7. 4 0 (m, 2H)
ESI-MS (m/e) : 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 製造例 87

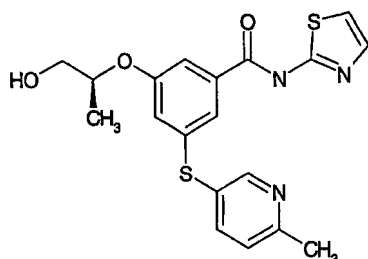


10 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 87 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノチアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた 3-(2-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-エトキシ)-5-ヨード-N-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、4-メルカプトピリジンを用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより黄色油状物として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である tert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行った。

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 3 6 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 3. 7 2 (d, 2H, $J=6.1\text{ Hz}$), 4. 6 8 (sextet, 1H, $J=6.1\text{ Hz}$), 7. 2 0 (m, 3H), 7. 4 5 (m, 1H), 7. 5 4 (m, 1H), 7. 7 5 (m, 1H), 7. 8 5 (m, 1H), 8. 3 6 (m, 2H)
ESI-MS (m/e) : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 製造例 88



5-(2-(ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メチル-ピリジン-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

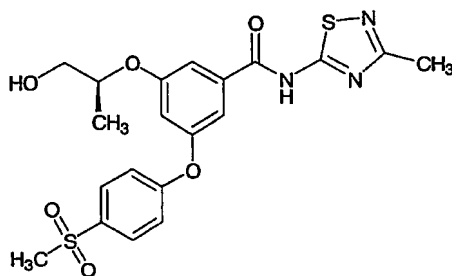
- 5 製造例 88 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-(tert-ジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノチアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた 3-(2-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-エトキシ)-5-ヨード-N-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-メルカプト-6-メチル-ピリジン
- 10 を用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である tert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行った。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (d, 3H, J=6.2 Hz), 2.54 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 12.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 402 [M+H]⁺

製造例 89

20



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)
-ベンズアミドの調製

- 5 5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル25.0g(119mmol)のトルエン溶液(375ml)に4-メタンスルホニル-プロモベンゼン33.4g(142mmol)、酢酸パラジウム2.67g(11.9mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル5.31g(17.8mmol)、リン酸カリウム50.3g(237mmol)を加えた後、
- 10 反応容器を封管したのち、130度で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステルを加え、濾過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチルエステル=2：1)により精製し、3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル31.0g(収率：69%)を白色固体として得た。
- 15 得られた3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル30.9g(84.3mmol)の塩化メチレン溶液(100ml)にトリフルオロ酢酸60mlを氷冷下に加えた後、室温で反応液を4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチルエステル=1：1)により精製し、5-
- 20 ヒドロキシ-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)安息香酸メチルエステル15.2g(収率：56%)を白色固体として得た。

- 得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)安息香酸メチルエステル10.0g(31.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(200ml)に(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシ
- 25 プロパン11.8g(62.1mmol)及びトリフェニルホスフィン16.3g(62.1mmol)を加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレートの40%トルエン溶液33.8ml(77.6mmol)を氷冷下に加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチルエステル=8：2)により精製し、5-(1

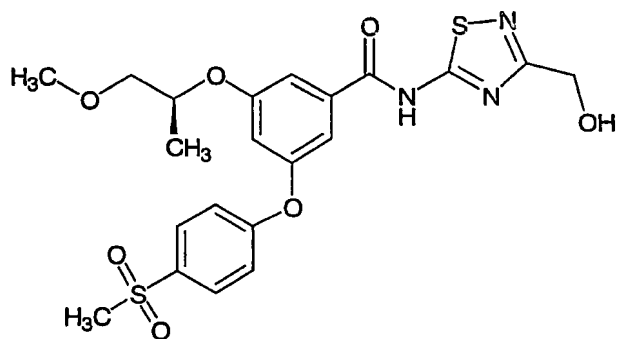
S) - 2 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸メチルエステルを黄色油状物として得た。

得られた 5 - ((1S) - 2 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸メチルエステル 200 mg (0.40 mmol) 及び 5 - アミノ - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせた方法により、製造例 89 の化合物を無色アモルファスとして得られた。

10 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (d, 6H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.50 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.68 (d, 2H, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.58-4.63 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.36 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$)

15 ESI-MS (m/e): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 90



20 N - [3 - ヒドロキシメチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル] - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エトキシ) ベンズアミドの調製

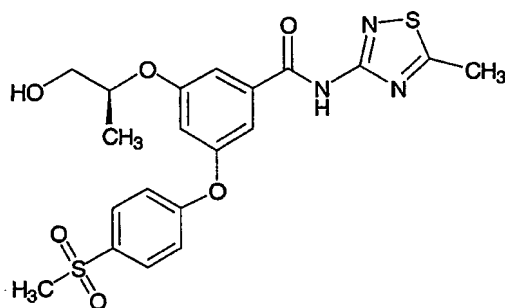
製造例 90 の化合物は、製造例 89 で得られた 3 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メトキシメトキシ - 安息香酸メチルエステル、(2R) - 1

ーメトキシ-2-プロパノール及び5-アミノ-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシメチル)-[1, 2, 4]チアジアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色アモルファスとして得られた。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.09 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.92 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, br), 7.93 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

10 ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例91



15 5-(3-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-[5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]ベンズアミドの調製

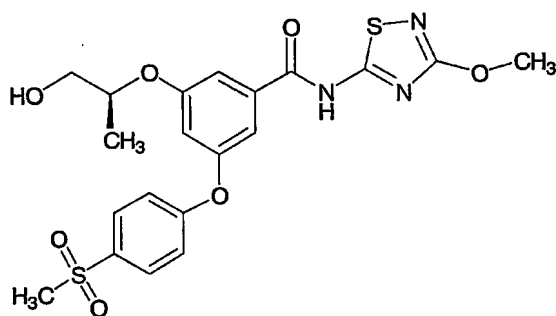
製造例91の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2*R*)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-5-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.7

6 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.17 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 9.27 (br, 1H)

5 ESI-MS (m/e): 464 $[M+H]^+$

製造例 9 2



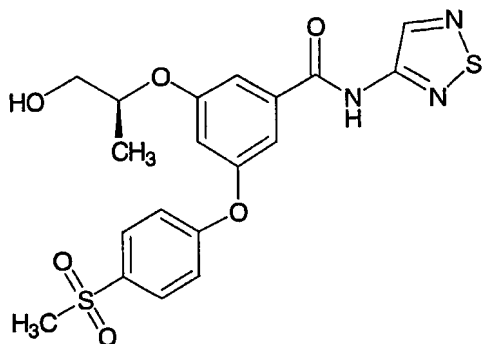
10 5-(ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミドの調製

製造例 9 2 の化合物は、製造例 8 9 で得られた 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 5-アミノ-3-メトキシ-[1,2,4]チアジアゾールを用いて、製造例 8 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.3$ Hz), 3.12 (s, 3H), 3.80 (d, 2H, $J=5.5$ Hz), 3.99 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 11.2 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 480 $[M+H]^+$

製造例 9 3



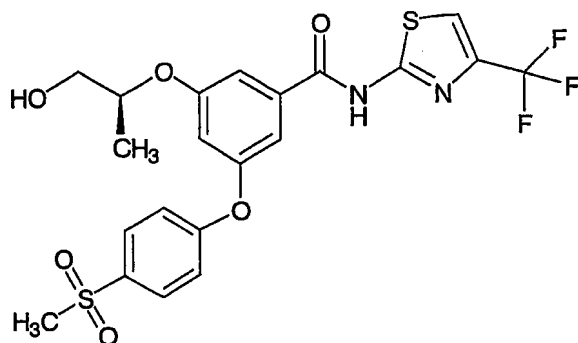
5 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(1,2,5-チアジアゾール-3-イル)ベンズアミドの
調製

製造例 9 3 の化合物は、製造例 8 9 で得られた 3-(4-メタンスルホニル-
 フェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-
 10 -(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 3-アミノ-
 [1,2,5]チアジアゾールを用いて、製造例 8 9 と同様の方法、これに準じ
 た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色アモルファスとして
 得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.34 (d, 3H, J=6.3 Hz), 1.9
 15 1 (t, 1H, J=5.7 Hz), 3.09 (s, 3H), 3.80 (m, 2H),
 4.60 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.1
 8 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz),
 8.92 (br, 1H), 9.32 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 450 [M+H]⁺

20 製造例 9 4



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル) ベンズ

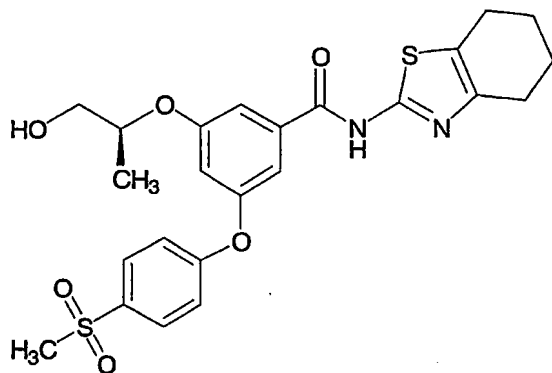
5 アミドの調製

製造例 94 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-メタンスルホニル-
 フェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-
 -(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ-
 4-トリフルオロメチル-チアゾールを用いて、製造例 89 と同様の方法、これ
 10 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスと
 して得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.11 (s, 3H), 3.78 (d, 2H, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.
 15 17 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 95



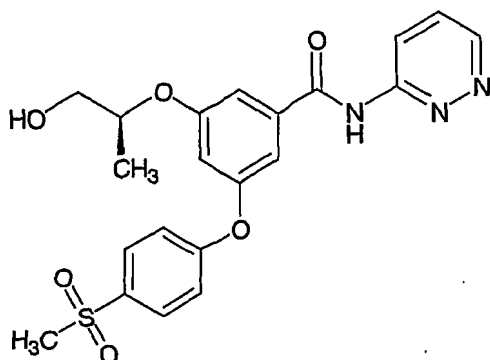
5-((2S)-2-hydroxy-1-methoxypropyl)-3-(4-methanesulfonylphenyl)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[e]thiazol-2-yl)benzamideの調製

製造例95の化合物は、製造例89で得られた3-(4-methanesulfonylphenyl)-5-methoxymethyl-2-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester、(2R)-1-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-hydroxypropyl and 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[e]thiazoleを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26–1.29 (m, 3H), 1.82–1.86 (m, 4H), 2.57–2.72 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.73–3.78 (m, 2H), 4.54–4.56 (m, 1H), 6.78–6.81 (m, 1H), 7.09–7.14 (m, 3H), 7.22–7.29 (m, 1H), 7.90–7.95 (m, 2H)

ESI-MS (m/e): 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例96



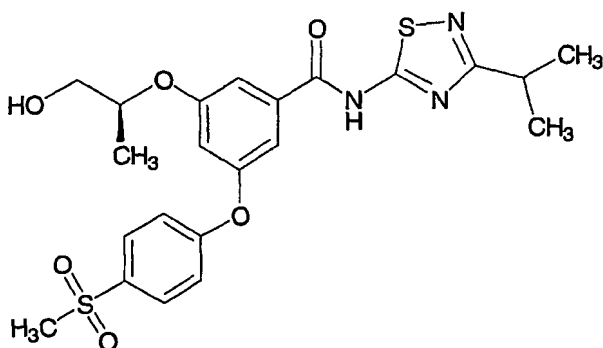
5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(ピリダジン-3-イル)-ベンズアミドの調製

- 5 製造例96の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノピリダジンを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.55 (brs, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.59 (qt, 1H, $J=5.9, 5.5\text{ Hz}$), 6.83 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.55 (d, 1H, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.93 (m, 1H), 9.54 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 442 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例97



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)

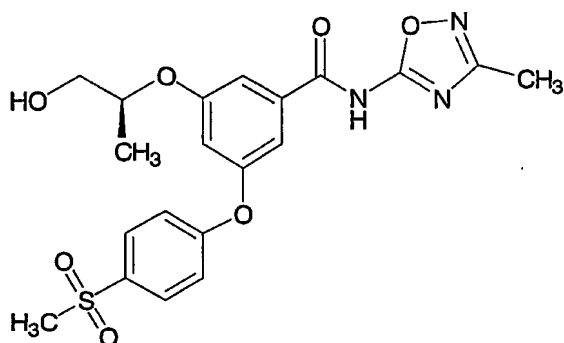
5 ベンズアミドの調製

製造例 97 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 5-アミノ-3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾールを用いて、製造例 89 と同様の
10 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.35 (d, 6H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.10 (s, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.77-3.79 (m, 2H), 4.57-4.62 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.17 (d, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$)
15

ESI-MS (m/e): 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 98

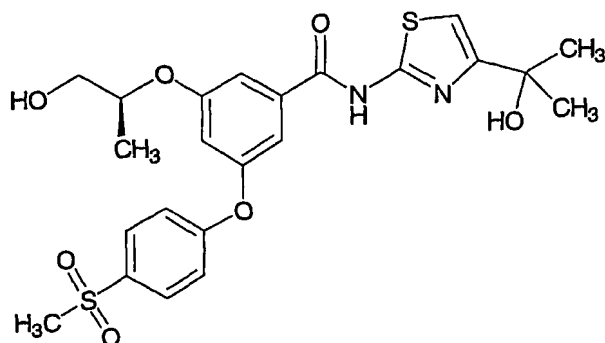


5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニル
フェノキシ) -N- (3-メチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール-5-イ
5 ル) ベンズアミドの調製

製造例 98 の化合物は、製造例 89 で得られた 3- (4-メタンスルホニル-
フェノキシ) -5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-
- (t-ブチルジメチルシロキシ) -2-ヒドロキシプロパン及び 5-アミノ-
3-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾールを用いて、製造例 89 と同様の方
10 法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモル
ファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.31 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 2H), 4.57-4.58 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H),
15 7.09 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.24 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.52 (br s, 1H)
ESI-MS (m/e) : 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 446 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 99



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニ

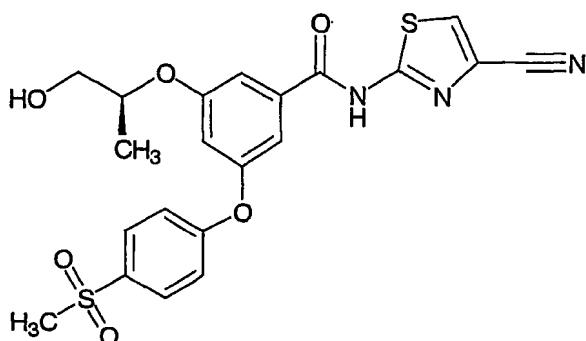
5 ルフェノキシ) ベンズアミドの調製

製造例 99 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-メタンスルホニル-
 ルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-
 -(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ-
 4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾールを用いて、製造例 8
 10 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
 り白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.61 (6H, s), 3.08 (3H, s), 3.75-3.84 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.88 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.28 (1H, br), 7.45 (1H, br), 7.95 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 100



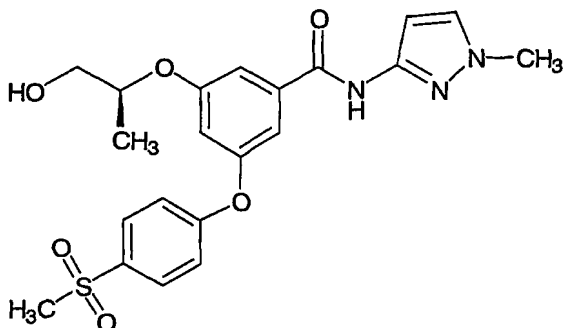
N-(4-シアノーチアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ベンズアミドの調製

- 5 製造例100の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-シアノーチアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。
- 10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.48 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.59-4.62 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.52 (br s, 1H)

15 ESI-MS (m/e): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472 $[\text{M}-\text{H}]^-$

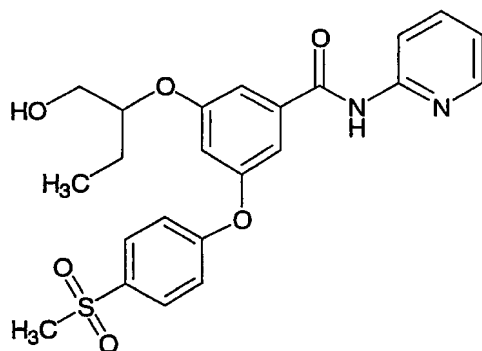
製造例101



5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニル
フェノキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド
の調製

- 5 製造例101の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ) - 5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R) -
1-(tert-ブチルジメチルシロキシ) - 2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ
- 1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準
じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。
- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.30 (m, 2H), 7.93 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.45 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (m/e): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例102



- 20 5 - (1-ヒドロキシメチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェ
ノキシ) - N - (ピリジン-2-イル) ベンズアミドの調製

製造例102の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ) - 5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R) -
1-(tert-ブチルジメチルシロキシ) - 2-ヒドロキシプロパンの代わり

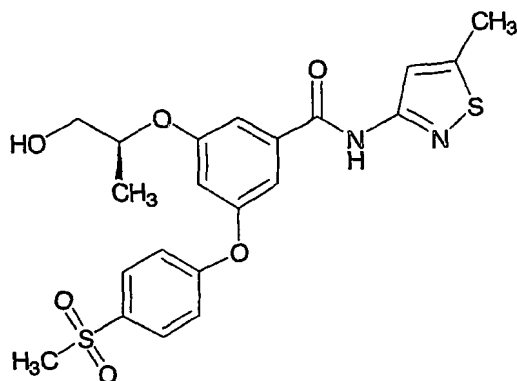
に用いた(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシ
シブタン及び2-アミノ-ピリジンを用いて、製造例89と同様の方法、これに
準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとし
て得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (t, 3H, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.7
6 (qd, 2H, $J=7.7, 6.2\text{ Hz}$), 2.10 (brs, 1H), 3.
09 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.38-4.44 (m,
1H), 6.86 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, $J=4.0, 8.4\text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.17 (s, 1H), 7.3
10 7 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, $J=8.4, 8.4\text{ Hz}$), 7.93
(d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.29 (d, 1H, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.
34 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.62 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例103

15



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニル
フェノキシ)-N-(5-メチル-イソチアゾール-3-イル)ベンズアミドの

20 調製

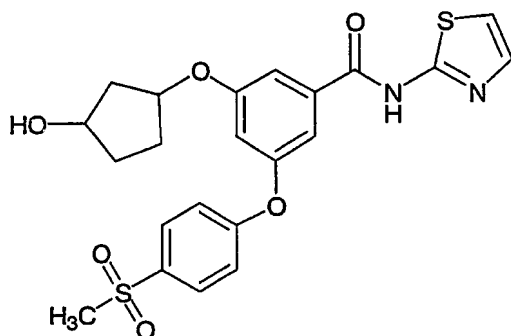
製造例103の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンサルホニル
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシシブタン及び3-アミノ

－5－メチル－イソチアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.58 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.15 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 9.12 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例104



5－（3－ヒドロキシ－シクロペンチルオキシ）－3－（4－メタンシルホニルフェノキシ）－N－（チアゾール－2－イル）ベンズアミドの調製

15 製造例104の化合物は、製造例89で得られた3－（4－メタンシルホニルフェノキシ）－5－メトキシメトキシ－安息香酸メチルエステル、（2R）－1－（*tert*-ブチルジメチルシロキシ）－2－ヒドロキシプロパンの代わりに3－（*tert*-ブチルジフェニルシロキシ）シクロペンタノール及び2－アミノチアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
20 常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

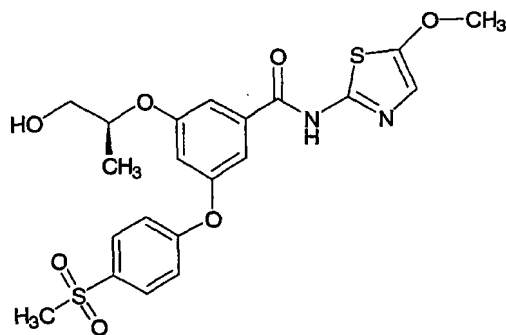
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.82－4.84 (s, 1H), 6.82 (t, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.16 (d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.23 (d,

1 H, $J=3.6$ Hz), 7.34 (d, 1 H, $J=1.9$ Hz), 7.92 (d, 2 H, $J=8.6$ Hz)

ESI-MS (m/e) : 475 $[M+H]^+$

製造例 105

5



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンシルホニル
フェノキシ)-N-(5-メトキシ-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調

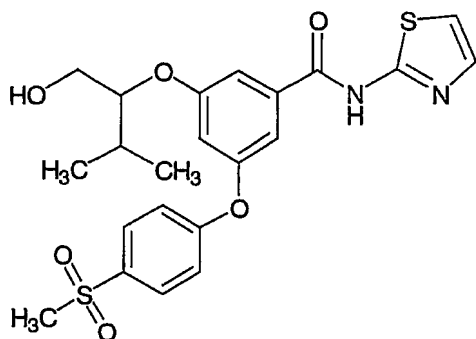
10 製

製造例 105 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-メタンシルホニル
-フェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ
-5-メトキシ-チアゾールを用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準じた
方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3 H, $J=6.2$ Hz), 3.07 (s, 3 H), 3.75 (d, 2 H, $J=5.6$ Hz), 3.87 (s, 3 H), 4.57 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 7.12 (d, 2 H, $J=8.8$ Hz), 7.17 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.90 (d, 2 H, $J=8.8$ Hz), 11.5 (br, 1 H)

ESI-MS (m/e) : 479 $[M+H]^+$

製造例 106



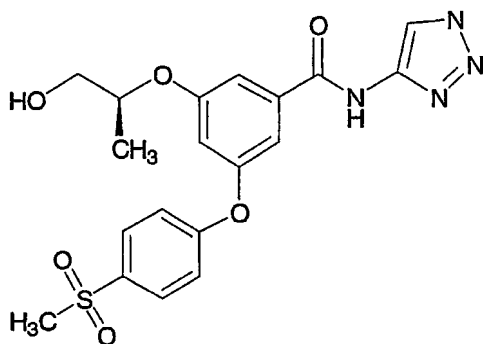
5 - (1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロポキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの調製

- 5 製造例 106 の化合物は、製造例 89 で得られた 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - メトキシメトキシ - 安息香酸メチルエステル、(2R) - 1 - (tert - ブチルジメチルシロキシ) - 2 - ヒドロキシプロパンの代わりに 1 - (tert - ブチルジメチルシロキシ) - 3 - メチル - ブタン - 2 - オール及び 2 - アミノ - チアゾールを用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準じた方法
- 10 又はこれらと常法とを組み合わせることにより _____ として白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.18 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.39 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 107



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)ベンズア

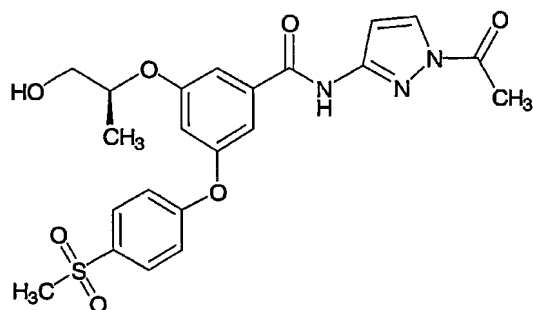
5 ミドの調製

製造例107の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び4-アミノ
-1H-[1,2,3]トリアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これ
10 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスと
して得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.
11 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.67-3.68 (m, 2H),
4.56-4.60 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.21 (d,
15 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H),
7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例108



N-(1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)ベンズアミ

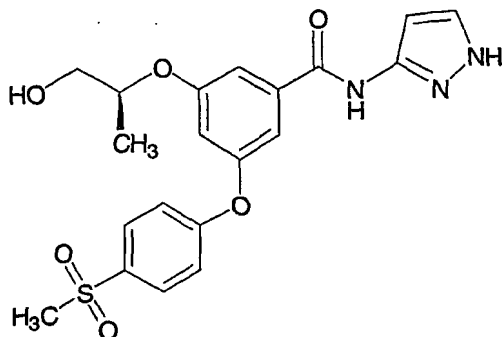
5 ドの調製

製造例108の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-アセチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに
10 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.65 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.98 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.46 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例109



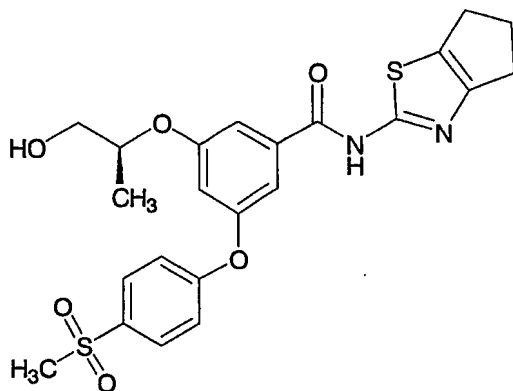
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例109の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ
ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれら
と常法とを組み合わせることにより _____ として白色アモルファスとして得
10 られた。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.0
5 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.75 (m,
2H), 7.06 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.14 (m, 1H), 7.
32 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.85 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$)
15 z), 9.72 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例110



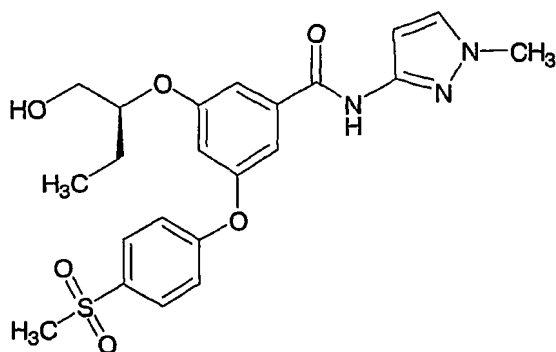
N-(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)ベンズアミドの調製

製造例110の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタンチアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.44 (tt, 2H, $J=7.0, 7.0\text{ Hz}$), 2.61 (t, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.90 (t, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.12 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例111



5-(1-ヒドロキシメチルプロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェ
ノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調

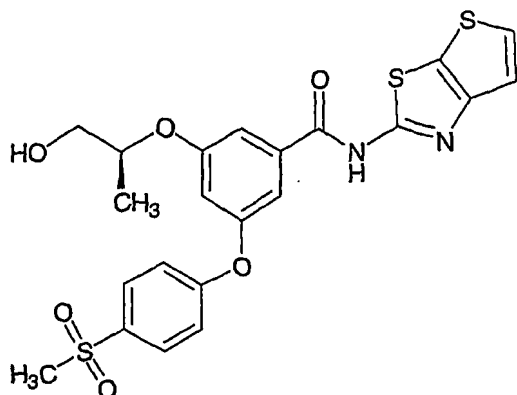
5 製

製剤例111の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパンの代わり
に(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-ブタン-2-オール
10 及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の
方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモ
ルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.6
9 (quintet, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.75 (t, 1H, $J=6.$
15 2 Hz), 3.06 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.80
(m, 2H), 4.33 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.09 (d,
2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.
99 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.03 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例112



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(チエノ[3, 2-d]チアゾール-2-イル)ベンズアミ

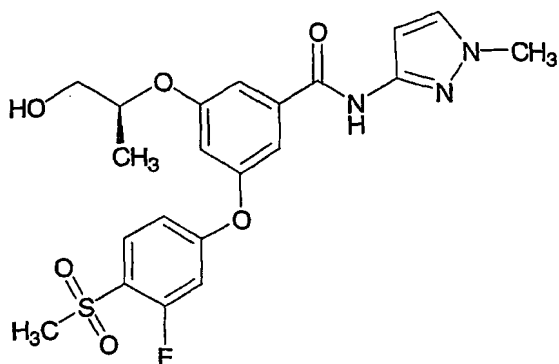
5 ドの調製

製造例112の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
 -フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
 1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ
 -チエノ[3, 2-d]チアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに
 10 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとし
 て得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.
 05 (brs, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.76-3.78 (m,
 2H), 4.55-4.57 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.
 11 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (s, 1H), 7.19 (s,
 1H), 7.36 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.92 (d,
 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.42 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例113



3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

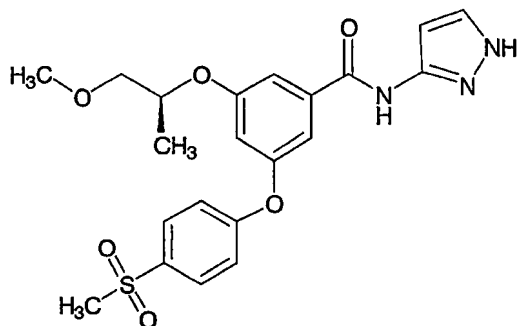
5 ベンズアミドの調製

- 製造例 113 の化合物は、製造例 42 と同様の方法により得られた 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例 2 と
- 10 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.20 (t, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.23 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.57 (sextet, 1H, $J=4.5\text{ Hz}$), 6.79-6.93 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.92 (t, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.57 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 114



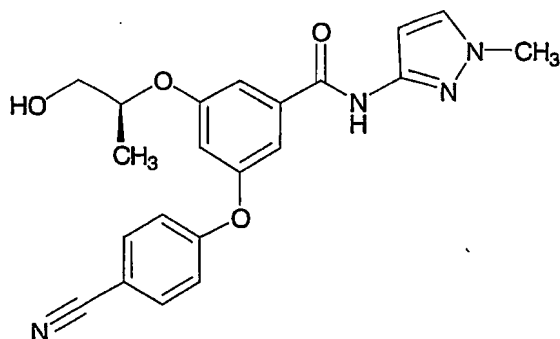
3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例 114 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-メトキシ-2-プロパノール及び 3-アミノ-ピラゾールを用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.05 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.09 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.16 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.39 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.47 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.87 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.80 (b r, 1H)

ESI-MS (m/e): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 115



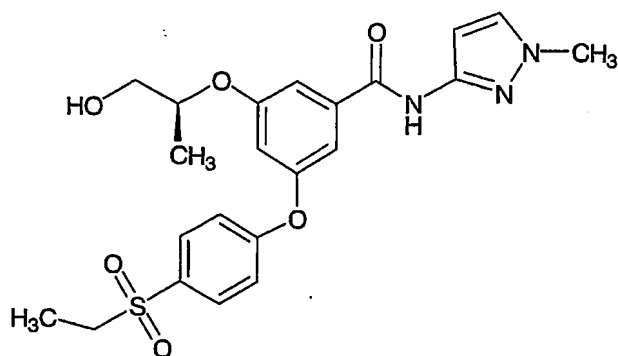
3-(4-シアノフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例115の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル及びp-シアノフェニルホウ酸を用いて、製造例1と同様の方法で得られた3-(4-シアノフェノキシ)-5-メトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.31 (br s, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.54 (qt, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$, 4.0 Hz), 6.77 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.78 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.63 (d, 2H, 8.8 Hz), 8.64 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例116



3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

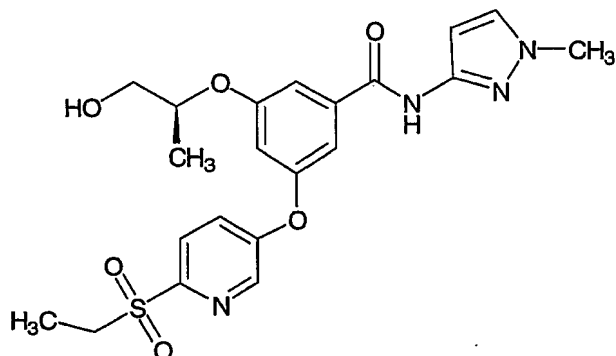
5 の調製

製造例 116 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル及びp-エチルチオフェニルホウ酸を用いて、製造例 1 と同様の方法で得られた 3-(4-エチルチオフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた 3-(4-エチルチオフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.33 (t, 3H, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.05 (br s, 1H), 3.14 (q, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.56 (qt, 1H, $J=6.2, 3.7\text{ Hz}$), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.11 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.28 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.41 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 458 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 117



3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル100mg (0.47mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1.0ml) に5-ブromo-2-エタンスルホニルピリジン178mg (0.71mmol) 及び炭酸セシウム232mg (0.71mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、100度で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステル及び塩化アンモニウム水溶液を添加し、水層を酢酸エチルエステルで抽出後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=1:1)により精製し、3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル165mg (収率:91%) を無色油状物として得た。

得られたエステル体11.8g (30.9mmol) の塩化メチレン溶液(50.0ml) に、トリフルオロ酢酸30.0ml を加え、反応液を室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=2:1)により精製し、3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル8.86g (収率:85%) を無色油状物として得た。

得られたフェノール体1.00g (2.97mmol) のテトラヒドロフラン溶液(30.0ml) に(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-

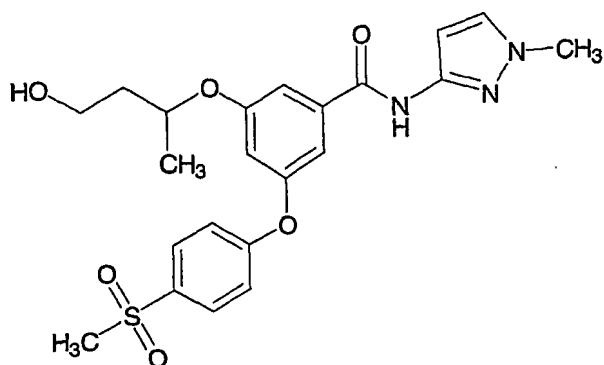
ヒドロキシプロパン 1.02 g (5.34 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 1.40 g (5.34 mmol) 加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレート
 の 40%トルエン溶液 2.42 ml (5.34 mmol) を氷冷下に加え、室温
 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝3：2）により精製し、
 3-((1S)-2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-1-メチル-エトキシ)-
 5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-安息香酸メチル
 エステル 1.31 g (収率：87%) を無色油状物として得た。

製造例 117 の化合物は、得られた 3-((1S)-2-(*t*-ブチルジメチ
 ルシロキシ)-1-メチル-エトキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジ
 ン-3-イルオキシ)-安息香酸メチルエステル及び 3-アミノ-1-メチルピ
 ラゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
 とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.
 33 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.40 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$),
 3.75-3.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.54-4.
 59 (m, 1H, $J=6.2, -\text{Hz}$), 6.76 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$),
 6.81 (dd, 1H, $J=2.2, 2.2\text{ Hz}$), 7.14 (dd,
 1H, $J=2.2, 1.7\text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$),
 7.32 (d, 1H, $J=2.2, 1.7\text{ Hz}$), 7.43 (dd, 1H, J
 =8.8, 2.6 Hz), 8.05 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.4
 5 (brs, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 118



5-(3-(4-methylsulfonylphenoxy)-4-(4-methyl-1-methoxy-3-hydroxypropoxy)phenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide

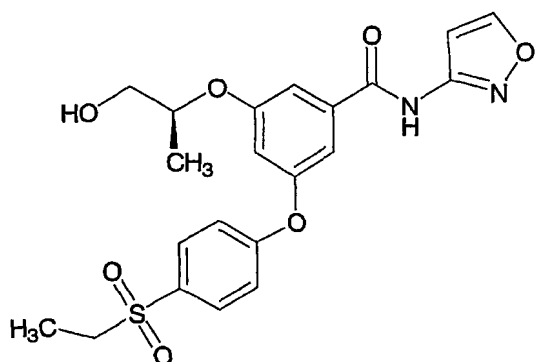
5 ドの調製

製造例 118 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-methylsulfonylphenoxy)-5-methoxymethoxybenzoic acid methyl ester、4-(tert-butyl dimethylsiloxy)butan-2-ol 及び 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole を用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準じた方法
10 又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.8
8-1.93 (2H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 3.08 (3H,
s), 3.78-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.78 (1
H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.81 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.11
15 -7.18 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.35 (1
H, br), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.51 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 460. $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 119



3-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

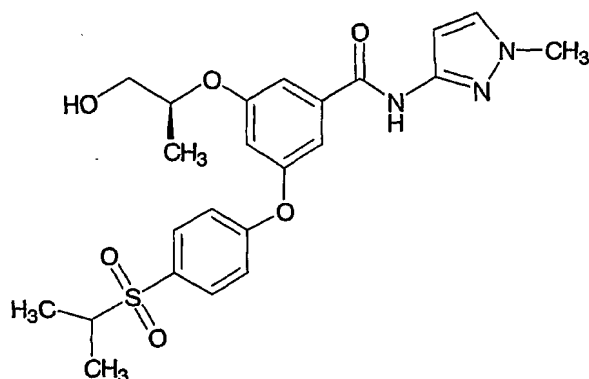
- 5 製造例119の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル及びp-エチルチオフェニルホウ酸を用いて、製造例1と同様の方法で得られた3-(4-エチルチオフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた3-(4-エチルチオフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノイソキサゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。
- 10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.32 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.13 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.87 (t, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.14 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.16 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.31 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.34 (s, 1H),

15

20 ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例120



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-イソプロピルスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズ

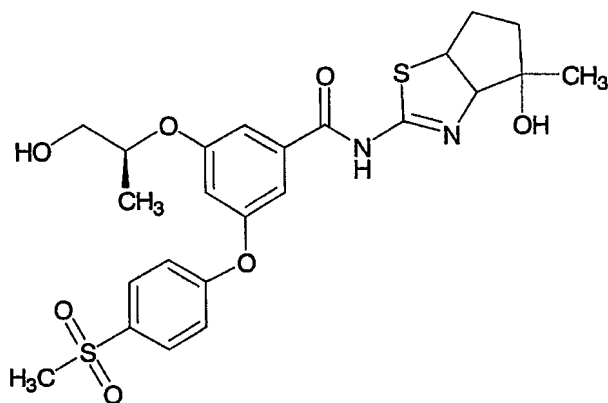
5 アミドの調製

製造例120の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル及びp-イソプロピルチオフェニルホウ酸を用いて、製造例1と同様の方法で得られた3-(4-イソプロピルチオフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた3-(4-イソプロピルチオフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.32 (d, 3H, J=6.2 Hz), 1.32 (d, 6H, J=7.0 Hz), 3.20 (septet, 1H, J=7.0 Hz), 3.76-3.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.55 (qt, 1H, J=6.2, 4.0 Hz), 6.79 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.80 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.61 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 474 [M+H]⁺, 472 [M-H]⁻

製造例121



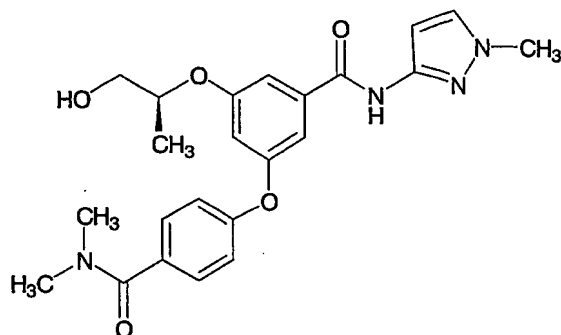
5 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシ-4-
メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾール-
2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ベンズアミドの調製

製造例121の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ
10 -4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シ
クロペンタチアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又
はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.33 (3H, m), 1.60 (3
H, s), 2.56 (2H, m), 2.75-3.07 (2H, m), 3.08
15 (3H, s), 3.74-3.82 (2H, m), 4.53-4.65 (1H,
m), 6.75-6.83 (1H, m), 7.11-7.20 (3H, m), 7.
29-7.35 (1H, m), 7.93 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例122



3-(4-(2-ヒドロキシ-1-メチル-2-メトキシプロポキシ)フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-2-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズ

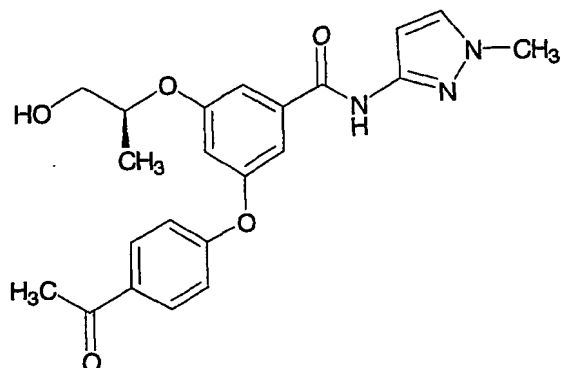
5 アミドの調製

- 製造例 122 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル及びp-ホルミルフェニルホウ酸を用いて、製造例 1 と同様の方法で得られた 3-(4-ホルミルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのホルミル基をカルボキシル基に変換後、ジメチルアミンとの
- 10 縮合反応により得られた 3-(4-(2-ヒドロキシ-1-メチル-2-メトキシプロポキシ)フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた 3-(4-(2-ヒドロキシ-1-メチル-2-メトキシプロポキシ)フェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製
- 15 造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.11 (br s, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.54-4.58 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.10 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.49 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 437 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 1 2 3



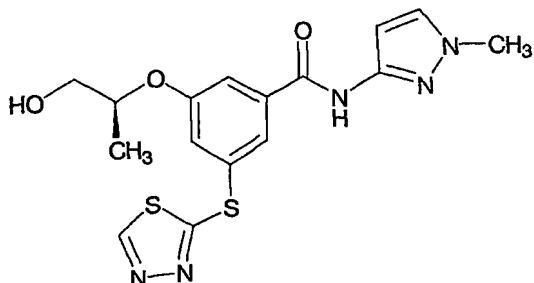
5 3-(4-アセチルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例 1 2 3 の化合物は、製造例 1 2 2 と同様の方法により得られた 3-(4-ホルミルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのホルミル基をメチルマグネシウムブロミドと反応させ、引き続き酸化反応により
 10 得られた 3-(4-アセチルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた 3-(4-アセチルフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又
 15 はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.59 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.52-4.56 (m, 1H, $J=6.2, -\text{Hz}$), 6.78 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$, dd, 1H, $J=2.2, 1.8\text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.07 (dd, 1H, $J=1.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.25 (dd, 1H, $J=2.2, 1.8\text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.52 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 408 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 124



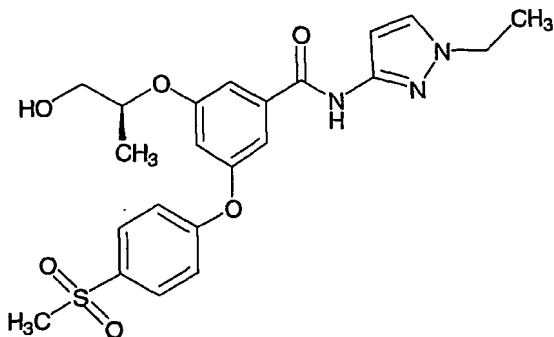
5 5-(2-(1-メチル-2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)ベンズアミドの調製

製造例 124 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード安息香酸メチルエステル、1-tert-ジメチルシロキシ-2-ヒドロキシプロパン、2-メルカプト-
 10 ト-[1,3,4]チアジアゾール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例 74 又は 82 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによりとして無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.74-3.79 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.54-4.63 (1
 15 H, m), 6.78 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.39 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.69 (1H, m), 8.55 (1H, br), 9.05 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 125



N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)ベンズアミドの調

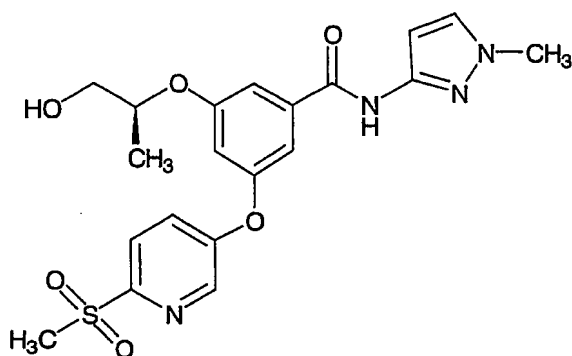
5 製

製造例125の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-エチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.43 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.05 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.56 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.12 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.14 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.70 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例126



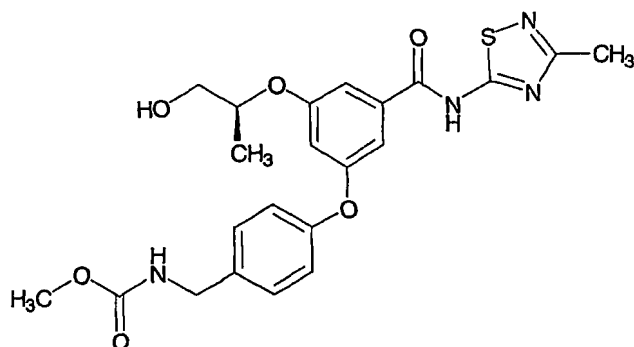
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニル
ピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

5 ベンズアミドの調製

製造例126の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.22 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H, $J=2.9, 8.5\text{ Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.44 (d, 1H, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.65 (br, 1H)
ESI-MS (m/e): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例127



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチル-フェノキシ)-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール

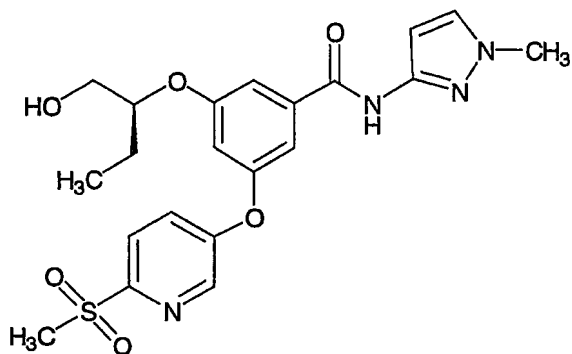
5 ル-5-イル)ベンズアミドの調製

製造例127の化合物は、5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステルの代わりに5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルを用いて製造例59と同様の方法により得られた3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエス
10 テルのメトキシメチル基を脱保護して得られた3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]-チアジアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより
15 として無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.45 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.35 (d, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.50-4.57 (m, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$, -), 5.08 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H),
20 6.97 (d, 2H, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.01 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.8 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 495 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 471 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 128



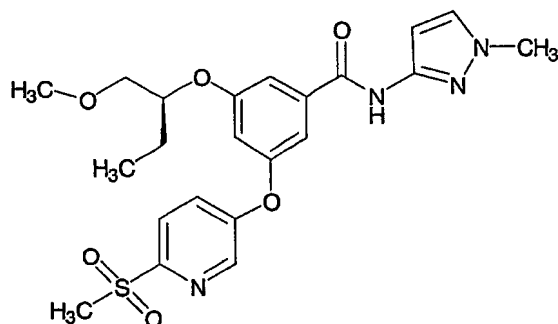
5 5-(1-ヒドロキシメチルプロポキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例 128 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2S)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシブタン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.79-3.82 (m, 5H), 4.36-4.40 (m, 1H), 6.78 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.13 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.46 (dd, 1H, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.48 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 129



3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシ
メチルプロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベン

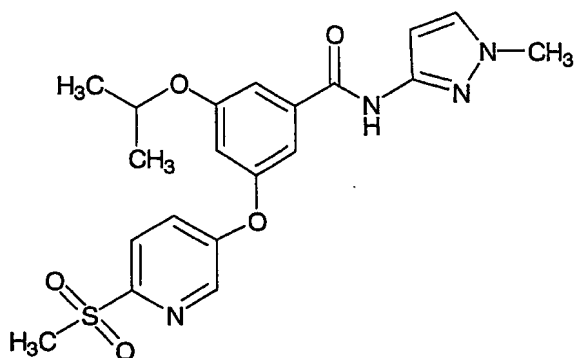
5 ジアミドの調製

製造例129の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2S)-1-メトキシ-2-ヒドロキシブタン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組

10 み合わせるにより無色アモルファスとして得られた。

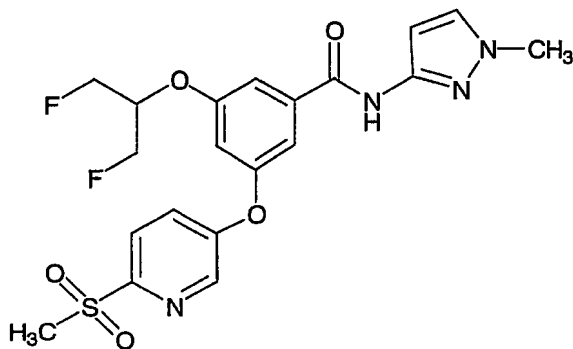
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.74-1.79 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.56-3.57 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.37-4.40 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.87 (t, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.14 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.45 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.48 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例130



5-イソプロポキシ-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-
-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例130の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 6H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.22 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.75 (septe, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$), 6.74 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.44 (d, 1H, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.64 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (m/e): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 製造例131



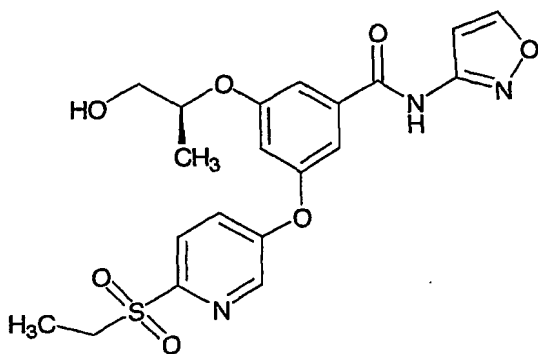
5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例131の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色アモルファスとして得られた。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.55-4.61 (m, 2H), 4.61-4.80 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$), 8.04 (d, 1H), 8.44 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.8
- 15 4 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例132



20

3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

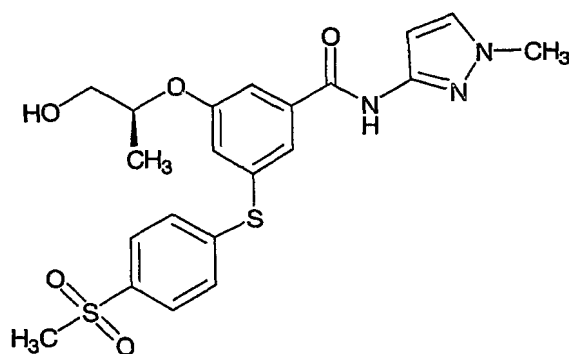
製造例132の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ

チルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-イソキサゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.32 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.22 (brs, 1H), 3.40 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.75-3.77 (m, 2H), 4.56-4.61 (m, 1H, $J=6.2, -\text{Hz}$), 6.86 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.17 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, 0.7Hz), 10 7.40 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.43 (dd, 1H, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.26 (d, 1H, $J=0.7\text{ Hz}$), 8.46 (d, 1H, $J=2.9\text{ Hz}$), 9.83 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 446 $[\text{M}-\text{H}]^-$

15 製造例133



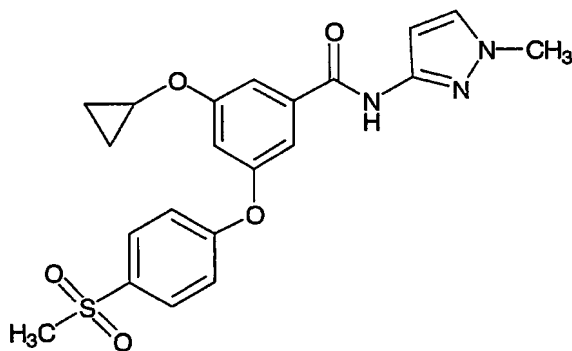
- 20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェニル)スルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例133の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン、4-メタンスルホニルベンゼンチオール及び3-アミノ-1-メチル-

1H-ピラゾールを用いて製造例74又は82と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.05 (3H, s), 3.74–3.79 (2H, m), 3.81 (3H, s),
 5 4.52–4.63 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.21 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.47–7.50 (1H, m), 7.51–7.54 (1H, m), 7.82 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.53 (1H, br)
 ESI-MS (m/e): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例134



15 5-シクロプロピルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

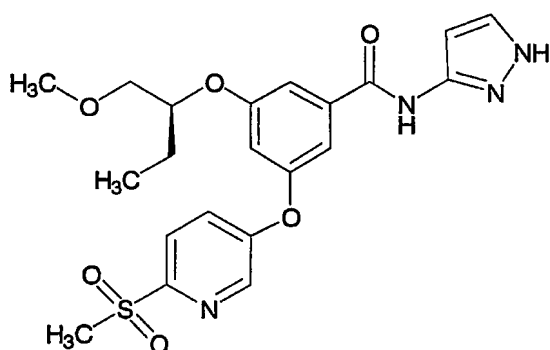
製造例134の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、テトラピニルすず及び酢酸銅を反応させて得られた5-メトキシメトキシ-3-ビニルオキシ安息香酸メチルエステルを、引き続きジエチル亜鉛及びジヨードメタンと反応させて得られた3-シクロプロピルオキシ-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、p-メチルチオフェニルホウ酸及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70–0.85 (m, 4H), 3.08 (s,

3H), 3.78 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.78 (m, 1H),
6.91 (m, 1H), 7.10–7.14 (m, 3H), 7.27 (m, 1H),
7.41 (m, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.52 (b
r, 1H)

5 ESI-MS (m/e): 428 $[M+H]^+$

製造例135



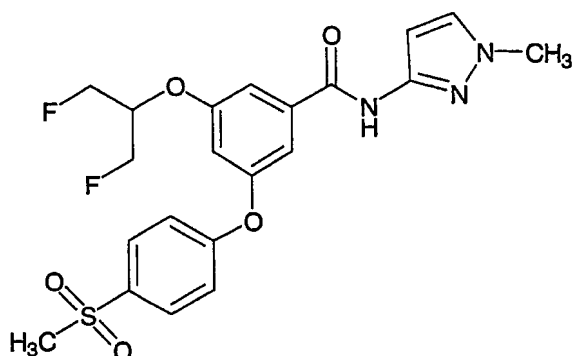
10 3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシ
メチル-プロポキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例135の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メ
チルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2R)-1-メ
トキシ-2-ヒドロキシブタン及び3-アミノ-ピラゾールを用いて製造例11
15 7と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
り無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.
69–1.78 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.38 (s, 3H),
3.58–3.59 (m, 2H), 4.37–4.43 (m, 1H), 6.84
20 –6.85 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.41–7.49 (m, 3
H), 8.04 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J=2.$
6 Hz), 9.92 (b r s, 1H)

ESI-MS (m/e): 461 $[M+H]^+$

製造例136

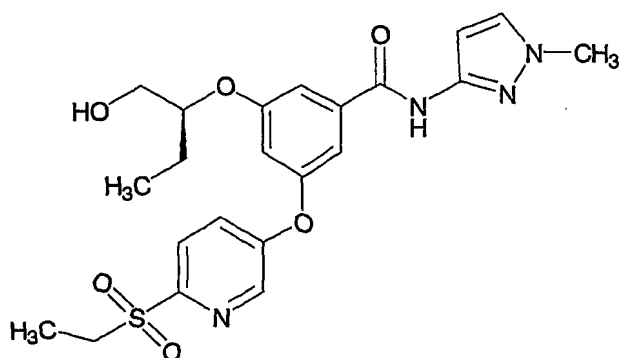


5 5-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(4-メタンスル
ホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズ
アミドの調製

製造例136の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、1,3-ジ
フルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを
10 用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
合わせるにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (s, 3H), 3.77 (s, 3H),
4.59-4.76 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (t, 1H,
J=2.0 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.18 (s, 1
15 H), 7.29 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.
0 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.76 (br s, 1H)
ESI-MS (m/e): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例137



3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベン

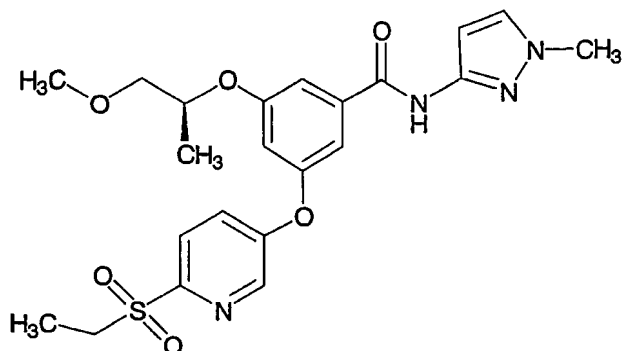
5 ジアミドの調製

製造例137の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシブタン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.32 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.67-1.84 (m, 2H), 3.40 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.74-3.84 (m, 5H), 4.33-4.40 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例138



5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-3-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

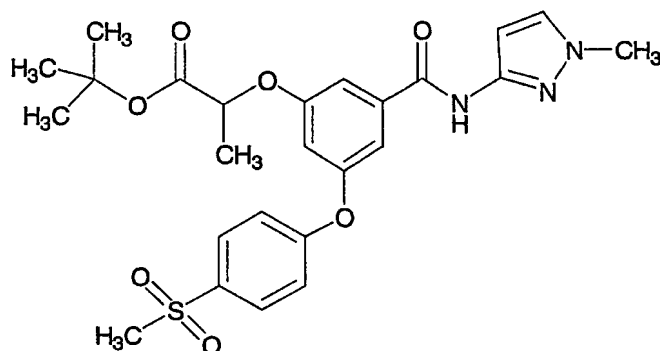
5 ンズアミドの調製

製造例138の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを

10 組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.34 (d, 3H, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.40 (s, 3H), 3.41 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.60 (qt, 1H, $J=4.0, 6.2\text{ Hz}$), 6.78 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.14 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.31 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H, $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.48 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.49 (brs, 1H)
ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[\text{M}-\text{H}]^-$

20 製造例139



2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸-tert-ブ

5 チルエステルの調製

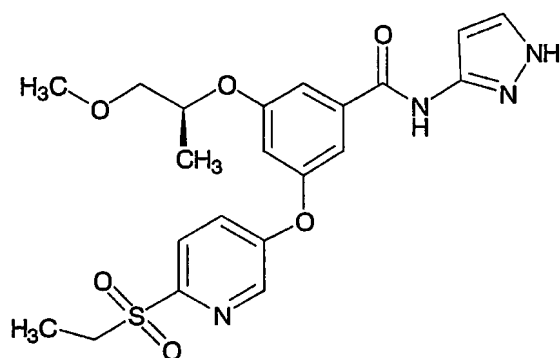
製造例139の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロピオン酸tertブチルエステル及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること

10 により無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.60 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.69 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.77 (1H, br), 7.10-7.16 (3H, m), 7.24 (1H, br), 7.29 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.38 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例140



3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)-ベンズアミドの調

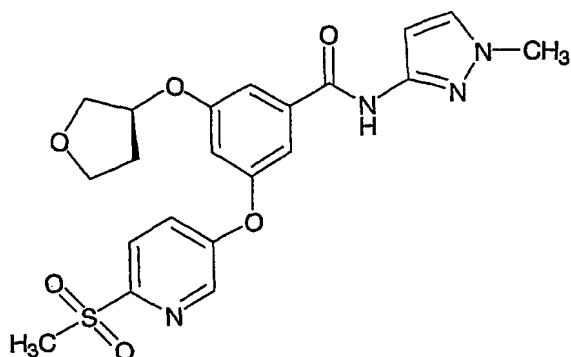
5 製

製造例140の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン及び3-アミノ-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.34 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.40 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.41 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.60-4.65 (m, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$, $-H\text{ z}$), 6.83 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.86 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.42 (dd, 1H, $J=8.8$, 2.6 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.47 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459 $[\text{M}-\text{H}]^-$

20 製造例141



3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズ

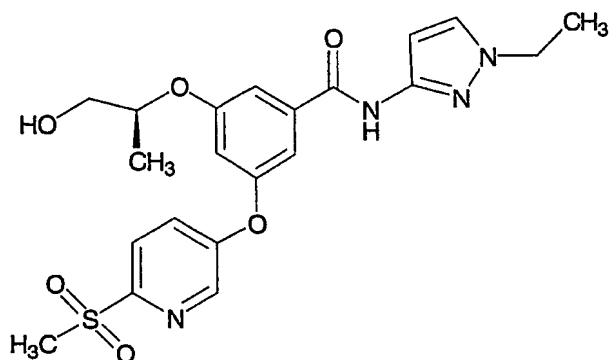
5 アミドの調製

製造例141の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(S)-(+)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.26 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88-4.03 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.44 (dd, 1H, $J=2.9, 8.4\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.44 (br, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=2.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例142



N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-
メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)

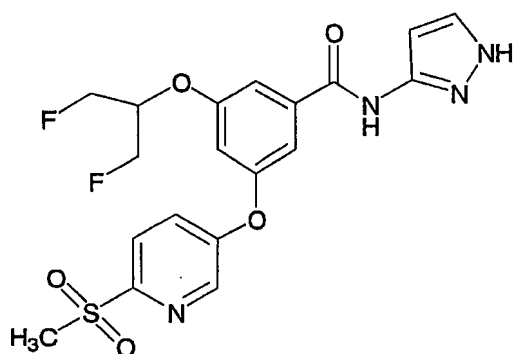
5 ベンズアミドの調製

製造例 142 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-エチル-1H-ピラゾールを用いて製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.47 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.98 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 4.07 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.58 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.82 (t, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.13 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J=2.6, 8.4\text{ Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.34 (br, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例 143



5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスル
ホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミ

5 ドの調製

製造例 143 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-ピラゾールを用いて、製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白

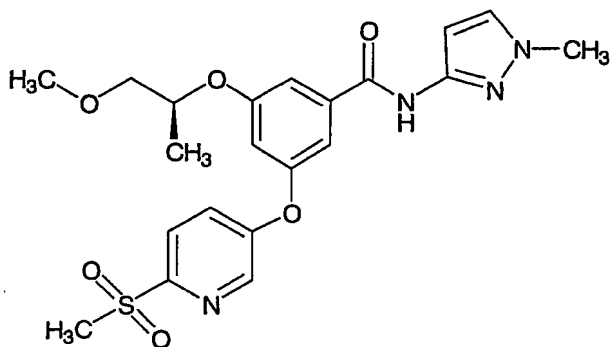
10 色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (s, 3H), 4.55-4.70 (m, 2H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.79 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 8.04 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.44 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.60 (b

15 r, 1H)

ESI-MS (m/e) : 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 144

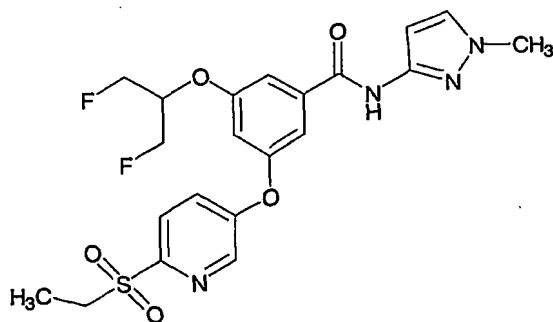


3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例144の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2R)-2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色油状物として得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.23 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.59 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J=2.6, 8.6\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.66 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例145



20

3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例145の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ

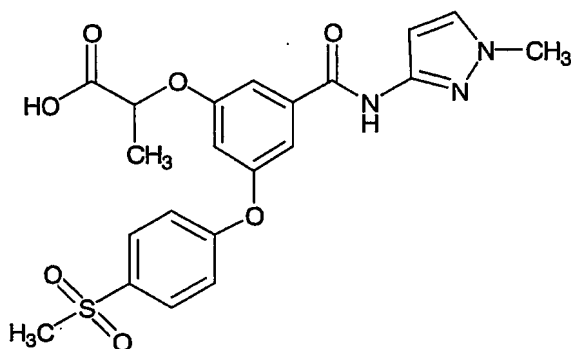
チルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色アモルファスとして得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J=7.42\text{ Hz}$), 3.41 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.80 (s, 3H), 4.61–4.65 (m, 2H), 4.73–4.78 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H, $J=2.0, 1.8\text{ Hz}$), 6.91 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.23 (dd, 1H, $J=1.8, 1.6\text{ Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=2.3$
 10 Hz), 7.38 (dd, 1H, $J=2.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.16 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.63 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 479 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

製造例146

15



2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸の調製

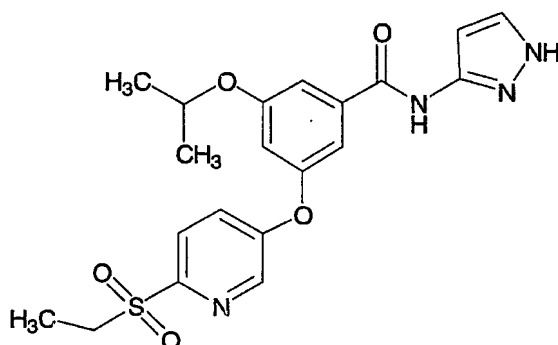
- 20 製造例146の化合物は、製造例139で得られた2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸-tert-ブチルエステルの有するtert-ブチルエステルをカルボキシル基に変換することによって白色固体として得られた。エステルをカルボキシル基に変換する方法は、コンプリヘンシブ オ

ーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) Richard Lら著、VCH Publishers社、1988年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行った。

- 5 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.60 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.54–6.58 (1H, br), 6.84 (1H, br), 7.16–7.28 (3H, m), 7.34 (1H, br), 7.49 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

- 10 ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例147



3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ

- 15 -N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例147の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに

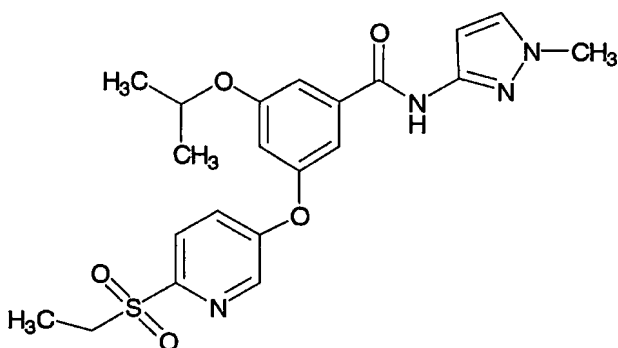
- 20 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.37 (d, 6H, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.39 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.60 (septet, 1H, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.76 (dd, 1H, $J=2.2, 2.2\text{ Hz}$), 6.84 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.

3.3 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, J=8.8, 2.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, J=2.2, 2.6 Hz), 8.03 (dd, 1H, J=8.8, 2.6 Hz), 8.46 (dd, 1H, J=2.6, 2.6 Hz), 9.03 (brs, 1H)

5 ESI-MS (m/e) : 431 [M+H]⁺, 429 [M-H]⁻

製造例148



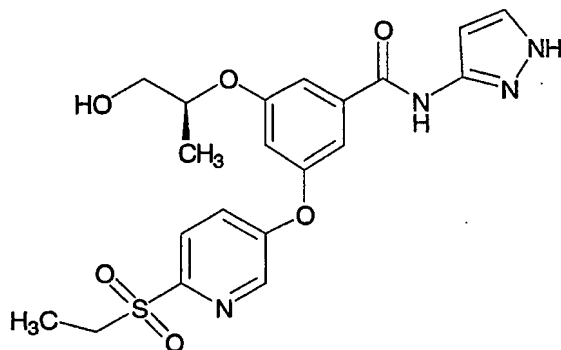
10 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例148の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.34 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.37 (d, 6H, J=5.9 Hz), 3.41 (q, 2H, J=7.3 Hz), 3.81 (s, 3H), 4.60 (septet, 1H, J=5.9 Hz), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J=8.8, 2.9 Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.36 (brs, 1H), 8.48 (d, 1H, J=2.9 Hz)

ESI-MS (m/e) : 445 [M+H]⁺, 443 [M-H]⁻

製造例 149



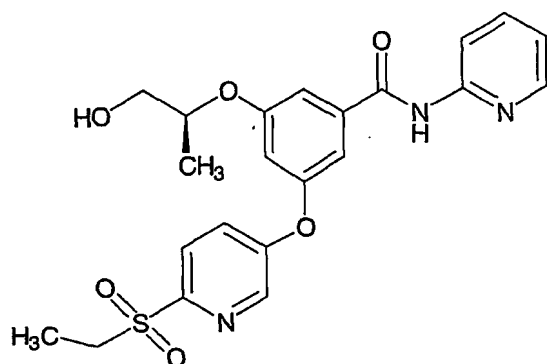
5 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例 149 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-
 10 ピラゾールを用いて製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , (one drop of CD_3OD)) δ : 1.29 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$),
 15 3.39 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.55 (septet, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.77 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.20 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.44 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$),
 20 9.55 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 445 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 150



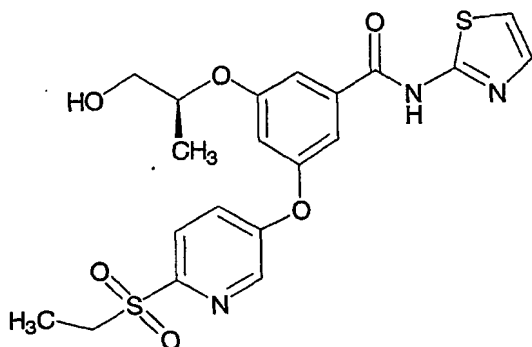
3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミドの調製

5 製造例150の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノピリジンを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色アモルファスとして得られた。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.33 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.41 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.78-3.80 (m, 2H), 4.62 (dq, 1H, $J=4.5, 6.1\text{ Hz}$), 6.84 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, $J=6.6, 5.1\text{ Hz}$), 7.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J=8.2, 5.1\text{ Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J=8.4, 6.6\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.34 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.63 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

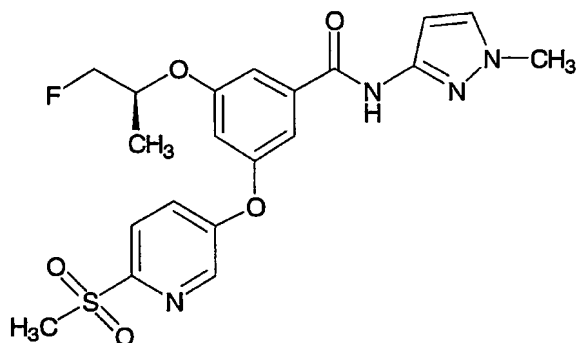
20 製造例151



3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例151の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノチアゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.33 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.41 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.76-3.78 (m, 2H), 4.55-4.60 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.26 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.42 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$)
- 15 ESI-MS (m/e): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 462 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例152



5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピ
リジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

5 ペンズアミドの調製

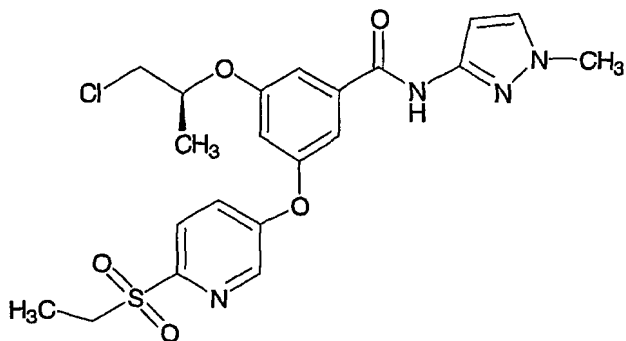
製造例 152 の化合物は、製造例 126 で得られた 5-（2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ）-3-（6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ）-N-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ベンズアミドの水酸基をトリエチルアミン、メタンスルホニルクロリドによりメシレートに変換した後、テトラブチルアンモニウムフロリドと反応させる方法により、無色アモルファスとして得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.35 (dd, 3H, J=1.6, 6.2 Hz), 3.24 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.84 (t, 1H, J=2.3 Hz), 7.16 (t, 1H, J=2.3 Hz), 7.30 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.32 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.47 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.79 (br, 1H)

ESI-MS (M/E) : 449 [M+H]⁺

20

製造例 153



5 - (2-クロロ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベ

5 ンズアミドの調製

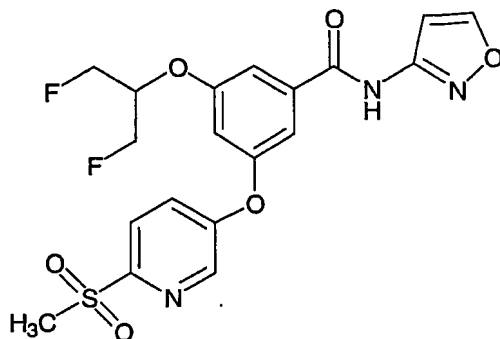
製造例153の化合物は、製造例117で得られた3 - (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドの水酸基をトリエチルアミン、メタンスルホニルクロリドによりメシレートに変換した際に無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.45 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.41 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.63 (dd, 1H, $J=5.0, 11.5\text{ Hz}$), 3.69 (dd, 1H, $J=5.0, 11.5\text{ Hz}$), 3.79 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.83 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.18 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J=2.7, 8.6\text{ Hz}$), 8.07 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.67 (br, 1H)

ESI-MS (M/E) : 479 $[M+H]^+$

20

製造例154



5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)ベンズア

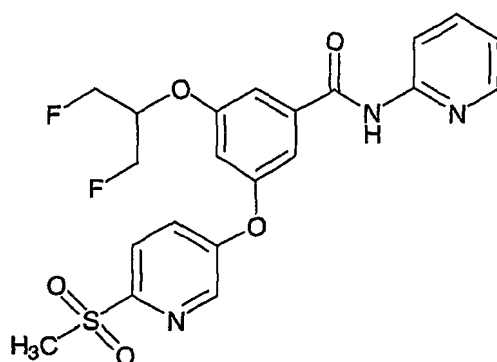
5 ミドの調製

製造例154の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノオキサゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.24 (s, 3H), 4.59-4.70 (m, 2H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.96 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.19 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=2.7, 8.5\text{ Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.29 (m, 1H), 8.49 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.60 (br, 1H)

ESI-MS (M/E): 454 $[M+H]^+$

製造例155



5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホ
ニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミドの

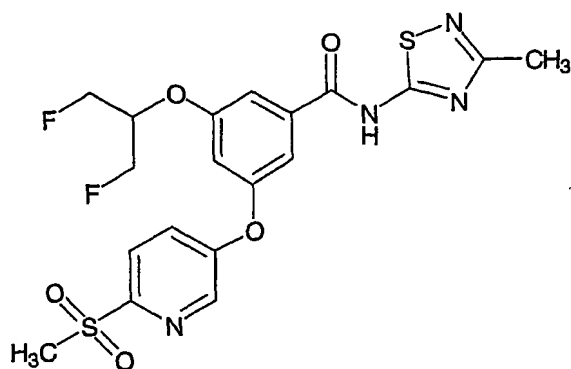
5 調製

製造例155の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ
チルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、1,3-ジフルオ
ロ-2-プロパノール及び2-アミノピリジンを用いて、製造例117と同様の
方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色ア
10 モルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.24 (s, 3H), 4.60-4.70 (m, 2H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.93 (t, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.10 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=2.1, 8.2\text{ Hz}$), 7.78 (dt, 1H, $J=$),
15 8.09 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.30 (m, 1H), 8.32 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.59 (br, 1H)

ESI-MS (M/E): 464 $[M+H]^+$

20 製造例156



5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホ
ニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1,2,4]-チアジ

5 アゾール-5-イル) ベンズアミドの調製

製造例156の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ
チルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、1,3-ジフルオ
ロ-2-プロパノール及び5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾ

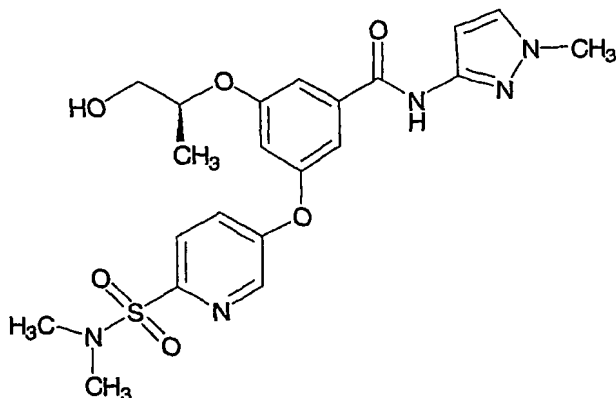
10 とを組み合わせることにより、白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.
57-4.67 (m, 2H), 4.67-4.90 (m, 3H), 7.01 (t,
1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.29 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.
49 (dd, 1H, $J=2.3, 8.7\text{ Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J=8.$

15 7 Hz), 8.47 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (M/E): 485 [$M+H$] $^+$

製造例157



3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズ

5 アミドの調製

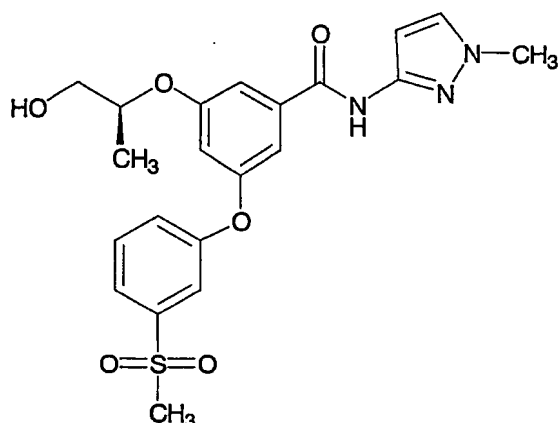
製造例157の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、4-ブロモジメチルスルファモイルベンゼン、(2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例42と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.19 (brs, 1H), 2.74 (s, 6H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$, -Hz), 6.79 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.13 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 2H), 7.77 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.55 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[\text{M}-\text{H}]^-$

20

製造例158



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(3-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

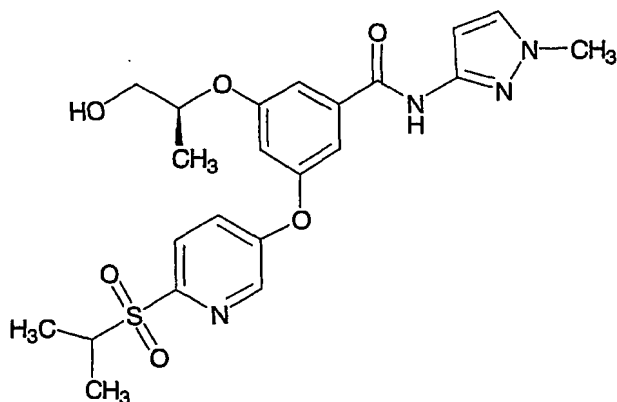
5 の調製

製造例158の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、3-メチルチオフェニルホウ酸、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例1又は製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.08 (t, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 5H), 4.52-4.57 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.54 (t, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.49 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例159

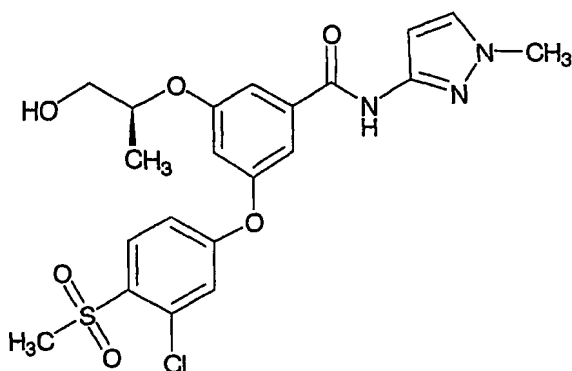


5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-イソプロピルスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例159の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-イソプロピルスルホニルピリジン、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに
- 10 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=5.9\text{ Hz}$), 1.35 (d, 6H, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.25 (brs, 1H), 3.72 (septet, 1H, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.53-4.59 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.60 (brs, 1H)
- 15
- 20 ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例160



3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

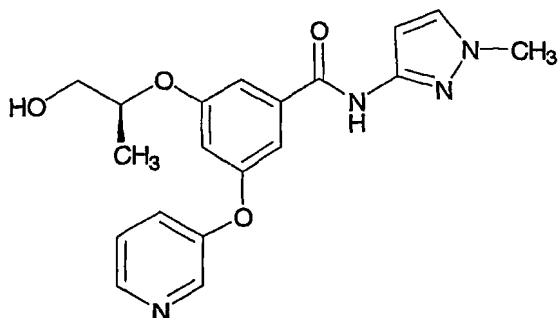
5 ベンズアミドの調製

製造例160の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、4-ブロモ-2-クロロ-メタンスルホニルベンゼン、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例42と同様の方法、これに
10 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.28 (s, 3H), 3.76-3.80 (m, 5H), 4.54-4.59 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H, $J=2.3$,
15 8.8 Hz), 7.14-7.15 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.33 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.75 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

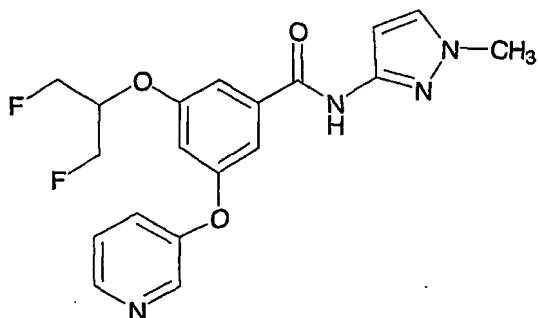
20 製造例161



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミドの調製

- 5 製造例161の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、3-ヨードピリジン、(2R)-1-(4-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.27 (br, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.75 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.79 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.05 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.31-7.38 (m, 2H), 8.4
- 15 4 (m, 2H), 8.62 (br, 1H)
ESI-MS (M/E): 369 $[M+H]^+$

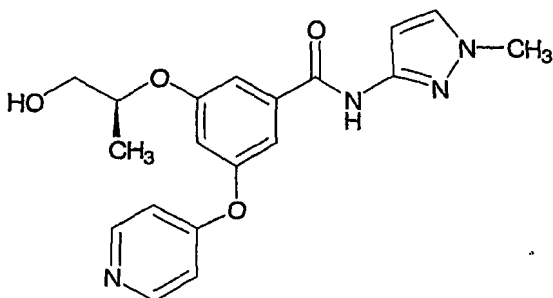
製造例162



5-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミドの調製

- 5 製造例162の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、3-ヨードピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (s, 3H), 4.55-4.67 (m, 2H), 4.67 (m, 3H), 6.79 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.82 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.30-7.38 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.70 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (M/E): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例163

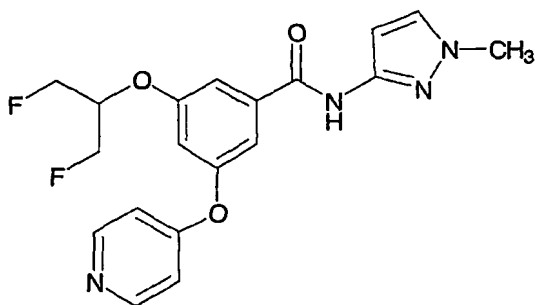


5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミドの調製

- 製造例163の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、4-クロロピリジン塩酸塩、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.05 (br, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.83 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.88 (dd, 2H, $J=1.6, 4.7\text{ Hz}$), 7.15 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.33 (m, 1H), 8.42 (br, 1H), 8.51 (dd, 2H, $J=1.6, 4.7\text{ Hz}$)
- ESI-MS (M/E): 369 [$M+H$] $^+$

製造例164



20

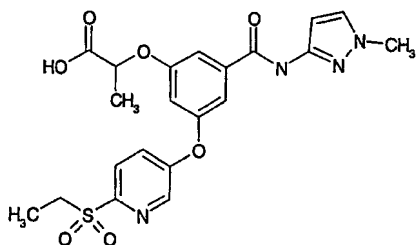
5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミドの調製

製造例164の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ

チルエステル、4-クロロピリジン塩酸塩、1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (s, 3H), 4.58–4.67 (m, 2H), 4.67–4.82 (m, 3H), 6.79 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.89 (dd, 2H, $J=1.6, 4.7\text{ Hz}$), 6.91 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.21 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.38 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.52 (br, 1H), 8.52 (dd, 2H, $J=1.6, 4.7\text{ Hz}$)
- 10 ESI-MS (M/E) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例165



15

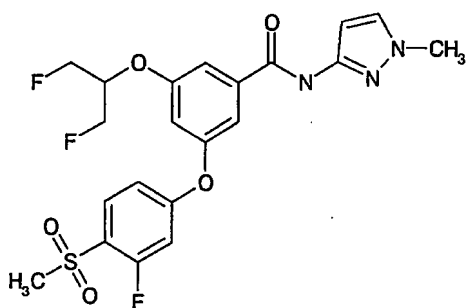
2-[3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸の調製

- 製造例165の化合物は、製造例117で得られた3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、2-
 20 -プロモプロピオン酸tertブチルエステル及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例1と同様の方法により得られた2-[3-(6-
 3-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸-tertブ
 25 チルエステルの有するtertブチルエステルをカルボキシル基に変換するこ

とによって白色固体として得られた。エステルをカルボキシル基に変換する方法は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) Richard Lら著、VCH Publishers社、1988年、等)、それ
5 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行った。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.59 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.39 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.81 (3H, s), 4.69–4.80 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.90 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.25 (1H, b
10 r), 7.37 (1H, br), 7.48 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.07 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)
ESI-MS (M/E): 475 $[M+H]^+$

15 製造例 166



5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3

20 -イル) ベンズアミドの調製

製造例 166 の化合物は、製造例 42 と同様の方法により得られた 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ヒドロキシー安息香酸メチルエステル、1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール及び 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又は

これらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3. 2 3 (3H, s), 3. 8 2 (3H, s), 4. 6 1–4. 7 8 (5H, m), 6. 7 8 (1H, d, $J=2. 3\text{ Hz}$), 6. 8 3–6. 9 4 (3H, m), 7. 1 9 (1H, t, $J=1. 8\text{ Hz}$), 7. 3 0
5 (1H, d, $J=2. 3\text{ Hz}$), 7. 3 8 (1H, t, $J=1. 8\text{ Hz}$), 7. 9 4 (1H, t, $J=8. 4\text{ Hz}$), 8. 3 7 (1H, brs)
ESI-MS (M/E) : 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

産業上の利用可能性

式(I)で表される本発明に係るヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体は優れたグルコキナーゼ活性を示すことから、医薬の分野において糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

20

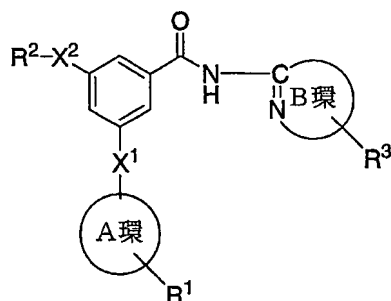
25

30

35

請 求 の 範 囲

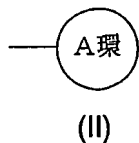
1. 式 (I)



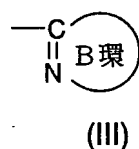
(I)

- 5 〔式中、 X^1 は酸素原子、硫黄原子又はNHを示し、 X^2 は酸素原子、硫黄原子又は CH_2 を示し、 R^1 は、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、シアノ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される1又は2のA環上に有していてもよい置換基を示し、 R^2 はハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、さらに1若しくは2のアルカノイル基又は低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルコキシ基及びN-アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基（該環を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、 X^2 と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい）、直鎖若しくは分岐
- 10 の低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し、 R^3 は低級アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基、
- 15
- 20

アルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基から選択される1又は2のB環上に有していてもよい置換基を示し、式(I I)



- は、前記R¹で示される置換基を環内に1又は2有していてもよい、6乃至10
5 員のアリール基又は5乃至7員のヘテロアリール基を示し、式(I I I)



は、前記R³で示される置換基をB環内に1又は2有していてもよい、式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共にC=Nを形成する、単環の又は双環のヘテロアリール基]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

2. X¹がO又はSであり、かつ、X²がO又はCH₂である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

3. A環がフェニル基又は5乃至6員のヘテロアリール基である請求項2記載の
15 化合物又はその薬学的に許容される塩。

4. A環がフェニル基である請求項2記載の化合物。

5. A環が5乃至6員のヘテロアリール基である請求項2記載の化合物。

20

6. R¹がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコ
25 キシカルボニルアミノアルキル基である請求項4又は5のいずれかに記載の化合

又はその薬学的に許容される塩。

- 5 . R^1 がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基である請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

 . R^1 がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基である請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

- . 前記 R^3 で示されるB環の置換基を該環内に1又は2有していてもよい、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該B環中の窒素原子と共に $C=N$ を形成する、単環又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基が、5-アルコキシカルボニル-ピリジン-2-イル基又は、5-カルボキシル-ピリジン-2-イル基である場合を除く）である請求項3乃至8のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

0. B環が、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該環中の炭素原子と共に $C=N$ を形成する窒素原子の他に、B環内に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1有する、請求項7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1. R^2 がハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、さらに1又は2の低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルコキシ基、N-アルキルカルバモイル基又はアルカノイルアミノ基で置換されていてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基（該環を構成する炭素原子の1つが、酸素原子、NH又はN-アルカノイル基で置換されていてもよい）、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は低級アルケニル基である請求項1乃至10のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ

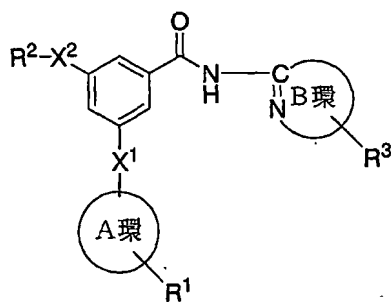
れる塩。

- 1 2. B環が、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾ
リル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、
5 ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベン
ゾチアゾリル基である請求項 1 乃至 1 1 のいずれかの請求項に記載の化合物又は
その薬学的に許容される塩。

- 1 3. R^3 が低級アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキ
10 ル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基
で置換されていてもよい）、アミノアルキル基又はアルカノイル基である請求項
1 乃至 1 2 のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 1 4. R^3 が低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基
15 中のヒドロキシ基の水素原子が、低級アルキル基で置換されていてもよい）であ
る請求項 1 乃至 1 2 のいずれかの請求項に記載の化合物

1 5. 式 (I)



(I)

- 20 [式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物が、5-イソプロポキシー-3-
(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-
ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシー-1-メチル-エトキシ)-3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5

- エトキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメ
 チル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、5-シクロペンチルオキシ-3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-
 5 イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタン
 スルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
 チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -5-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-
 イル-ベンズアミド、3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)
 10 -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-
 メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-
 (4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-
 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラゾール-3-イル-ベン
 ズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N
 15 -ピラジン-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -5-(3-メトキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-チアゾール-2-イル
 -ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-
 メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピリミジ
 20 ン-4-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニ
 ルフェノキシ)-N-(ピリミジン-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒ
 ドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メ
 タンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イ
 ル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-
 25 プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-
 (1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-
 イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-
 メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)
 -ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-

- (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (1-メトキシメチル-プロポキシ) - ベンズアミド、5 - (2-アミノ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ベンズアミド、3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-メトキシ-プロポキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- (チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) - ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシメチル-アリル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5 - (3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - 5 - (ピペリジン-4-イル-オキシ) - ベンズアミド塩酸塩、5 - (1-アセチル-ピペリジン-4-イル-オキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ベンズアミド、2 - [3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (4-メチル-チアゾール-2-イル-カルバモイル) - フェノキシ] プロピオン酸、5 - (3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (1-メチルカルバモイル-エトキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ベンズアミド、5 - (2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N- [4 - (1-ヒドロキシ-エチル) - チアゾール-2-イル] - 5-イソプロポキシ-3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチ

- ル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-ピリジン-2-
 -イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-エトキシ) - 3 - (4-メタン
 スルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-
 -ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキ
 5 シ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N- (4-アセチル-チアゾ
 -ール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-
 -メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-
 -メチル-エトキシ) - N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -
 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、N- [4- (1-ヒ
 10 ドロキシ-エチル) - チアゾール-2-イル] - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メ
 チル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、
 3 - (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキ
 シ-1-メチル-エトキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 -
 (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェ
 15 ノキシ) - N- (5-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5 - (2-
 -ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) - N- ([1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル) - ベンズアミド、N-
 (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) - 3 - (4-メタンスルホニ
 ルフェノキシ) - 5 - (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) - ベンズアミド、
 20 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニル
 フェノキシ) - N- (5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル) - ベンズ
 アミド、6 - [5-イソプロポキシ-3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-プロポ
 キシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル
 -ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N- (イソ
 25 キサゾール-3-イル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズア
 ミド、N- (5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) - 5-イソプロポ
 キシ-3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、N- [4- (1-
 -ヒドロキシ-エチル) - チアゾール-2-イル] - 3 - (4-メタンスルホニ

- ルフェノキシ) - 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エトキシ) - ベンズアミド、
 N - (4 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - 3 - (4 - メタンスル
 ホニルフェノキシ) - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル - オキシ) - ベンズ
 アミド、5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンス
 5 ルホニルフェノキシ) - N - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - ベンズアミ
 ド、5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホ
 ニルフェノキシ) - N - (4 - メトキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - ベン
 ズアミド、N - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 2 - イル] -
 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチル -
 10 エトキシ) - ベンズアミド、N - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾー
 ル - 2 - イル] - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (テトラヒド
 ロフラン - 3 - イル - オキシ) - ベンズアミド、N - [4 - (1 - ヒドロキシ -
 エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ)
 - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル - オキシ) - ベンズアミド、N - (2,
 15 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エ
 トキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、5 - イソ
 プロポキシ - 3 - (4 - メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ) - N - チ
 アゾール - 2 - イル - ベンズアミド、5 - イソプロポキシ - 3 - (4 - メチルカ
 ルバモイル - フェノキシ) - N - チアゾール - 2 - イル - ベンズアミド、3 - (4
 20 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - 5 - イソプロポキシ - N - チアゾール
 - 2 - イル - ベンズアミド、5 - イソプロポキシ - 3 - (4 - メチルカルボニル
 アミノメチル - フェノキシ) - N - チアゾール - 2 - イル - ベンズアミド、5 -
 イソプロポキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルアミノメチル - フェノキシ) - N
 - チアゾール - 2 - イル - ベンズアミド、3 - [4 - (1 - ヒドロキシ - プロピ
 25 ル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - N - チアゾール - 2 - イル - ベンズ
 アミド、6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル)
 - フェノキシ] - ニコチン酸メチルエステル、3 - (5 - ヒドロキシメチル - ピ
 リジン - 2 - イル - オキシ) - 5 - イソプロポキシ - N - チアゾール - 2 - イル
 - ベンズアミド、5 - イソプロポキシ - 3 - (5 - メタンスルホニルピリジン -

- 2-イル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-アセチル-
 ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イ
 ル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボニル-ピラ
 ジン-2-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5
 5 -シアノ-ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾ
 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2
 -ジヒドロ-ピリジン-4-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジ
 ン-3-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソ
 10 プロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキ
 シ) -N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イ
 ソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)
 -N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプ
 ロポキシ-3-(4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファ
 15 ニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-
 チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 5-イソプロポキシ-3-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスル
 ファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-
 3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル) -N-チアゾ
 20 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファ
 ニル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル) -N-チアゾ
 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1,
 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル
 -ベンズアミド、5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -N-チアゾ
 25 ル-2-イル-3-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファ
 ニル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-
 (4-メチル-チアゾール-2-イル) -3-([1, 3, 4]チアジアゾール
 -2-イルスルファニル) -ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル
 -プロポキシ) -N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) -3-([1, 3,

- 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェニルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(3-フルオロフェニルチオ) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(ピリジン-4-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(6-メチル-ピリジン-3-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) -ベンズアミド、N-[3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-[5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル] ベンズアミド、5-(ヒドロキシ-1-メチルエトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(ピリダジン-3-イル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)

- ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メ
 タンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジア
 ザール-5-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
 シ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-
 5 イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、N-(4-シ
 アノ-チアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキ
 シ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロ
 10 キシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピ
 リジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
 シ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メチル-イソチア
 ザール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-シクロペンチルオキ
 シ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル)
 15 ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メ
 タンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メトキシ-チアゾール-2-イル) ベ
 ンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロポキシ)-3-(4
 -メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、
 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
 20 フェノキシ)-N-(1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) ベンズア
 ミド、N-(1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロ
 キシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベン
 ズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタン
 スルホニルフェノキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、N-(5,
 25 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロ
 キシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベン
 ズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスル
 ホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズ
 アミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンス

- ルホニルフェノキシ) -N- (チエノ [3, 2-d] チアゾール-2-イル) ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-シアノ-フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、
- 5 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-イソプロピルスルホニルフェノキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペン
- 10 タチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-アセチルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -
- 15
- 20
- 25

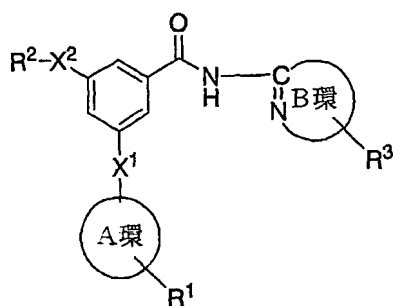
- 3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メトキシカルボニルアミノメチル - フェノキシ) - N - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンズアミド、5 -
- 5 - (1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ) - 3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (1 - メトキシメチル - プロポキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - イソプロポキシ - 3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - エトキシ) - 3 - (6 -
- 10 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、3 - (6 - エタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - N - (イソキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニルフェニルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - シクロプロピルオキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イル
- 15 - オキシ) - 5 - (1 - メトキシメチル - プロポキシ) - N - (ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、3 - (6 - エタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ) - N - (1 - メチル - 1 H -
- 20 - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (6 - エタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エトキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、2 - [3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) - フェノキシ] プロピオン酸 - tert - ブチルエステル、3 - (6 -
- 25

- エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)-ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド、N-
- 5 (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-
- 10 (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバ
- 15 モイル)-フェノキシ]プロピオン酸、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-
- 20 -(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-フル
- 25 オロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-クロロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソ

- キサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-
- 5 (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド、3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(3-メタンスルホニルフェノキシ)-
- 10 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-イソプロピルスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-
- 15 3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
- 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド、2-[3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェ
- 25 ノキシ]プロピオン酸、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。

16. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 5 17. N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 10 18. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 15 19. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 20 20. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルフェニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
21. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 25 22. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
23. 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-(2-

- ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
24. 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-
5 ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
25. 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである
10 化合物又はその薬学的に許容される塩。
26. 5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタ
ンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラ
ール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 15 27. 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-
ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル) ベ
ンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 20 28. 5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベ
ンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
29. 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下
25 の(1)乃至(3)からなる医薬組成物。
(1) 式(I)



(I)

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物、

(2) 以下の (a) - (g) からなる群より選択される 1 又は 2 以上の化合物

- (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
- (b) ビスーグアニド
- (c) PPAR アゴニスト
- (d) インスリン
- (e) ソマトスタチン
- (f) α -グルコシダーゼ阻害剤、及び
- (g) インスリン分泌促進剤、

(3) 薬学的に許容される担体

30. 請求項 1 乃至 28 のいずれか請求項に記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

31. 請求項 1 乃至 28 のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤。

32. 請求項 1 乃至 28 のいずれかに記載の化合物を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防のための薬剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46,
285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04,
513/04, A61K31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46,
285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04,
513/04, A61K31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/080585 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 October, 2003 (02.10.03), (Family: none)	1-32
X Y	WO 03/000267 A1 (ASTRAZENECA AB.), 03 January, 2003 (03.01.03), & EP 1404335 A1	1-8, 11, 30-32 9, 10, 12-15, 16-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 May, 2004 (18.05.04)

Date of mailing of the international search report
08 June, 2004 (08.06.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002284

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505,
31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245,
31/495, A61P3/04, 3/10, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505,
31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245,
31/495, A61P3/04, 3/10, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ C07D213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46, 285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04, 513/04, A61K31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505, 31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245, 31/495, A61P3/04, 3/10, 43/00</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ C07D213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46, 285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04, 513/04, A61K31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505, 31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245, 31/495, A61P3/04, 3/10, 43/00</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>STN/CAS</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PA</td> <td>WO 03/080585 A1 (萬有製薬株式会社) 2003. 10. 02 (ファミリーなし)</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>WO 03/000267 A1 (ASTRAZENECA AB) 2003. 01. 03 & EP 1404335 A1</td> <td>1-8, 11, 30-32 9, 10, 12-15, 16-29</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	PA	WO 03/080585 A1 (萬有製薬株式会社) 2003. 10. 02 (ファミリーなし)	1-32	X Y	WO 03/000267 A1 (ASTRAZENECA AB) 2003. 01. 03 & EP 1404335 A1	1-8, 11, 30-32 9, 10, 12-15, 16-29
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
PA	WO 03/080585 A1 (萬有製薬株式会社) 2003. 10. 02 (ファミリーなし)	1-32									
X Y	WO 03/000267 A1 (ASTRAZENECA AB) 2003. 01. 03 & EP 1404335 A1	1-8, 11, 30-32 9, 10, 12-15, 16-29									
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>18. 05. 2004</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>08. 6. 2004</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>守安 智</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>									

Specification

Heteroaryl carbamoyl benzene derivatives.

The Field of Technology

This invention relates to the following, namely, the glucokinase activator which is containing as effective ingredient heteroaryl carbamoyl benzene derivatives. Moreover, it is related to novel heteroaryl carbamoyl benzene derivatives.

Background Technique

Glucokinase (GK) (ATP : D-hexose 6-phosphotransferase, EC2.7.1.1) is one of four kinds of mammalian hexokinases (hexokinase IV). Hexokinase is an enzyme that catalyses the reaction of the first stage of the glycolytic pathway from glucose to glucose 6 phosphate. Glucokinase expression is mainly localised in liver and pancreatic β cells, and by controlling the rate-limiting step of glucose metabolism in these cells it has an important role in glucose metabolism of the whole body. The glucokinase of liver and pancreatic β cells have respectively different sequences of the N terminal 15 amino acids due to different splicing, but their enzymatic characteristics are the same. In the three hexokinases (I, II, III) other than the glucokinase, the enzyme activity is saturated at glucose concentration of 0.1 mM or less, whereas, the K_m with respect to glucose of glucokinase is at 8 mM which is close to the physiological blood glucose level. Accordingly, facilitation of intracellular glucose metabolism occurs via glucokinase in response to the blood glucose change from the normal blood sugar (5 mM) to postprandial blood glucose rise (10-15 mM).

About 10 years ago, a hypothesis was proposed that the glucokinase works as a glucose sensor in pancreatic β cells and liver (for example Garfinkel D et al, 'Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of Pancreatic β -cells', American Journal Physiology, Vol 247, (3Pt2) 1984, pp. 527-536).

In practice, it is clear from results of a recent glucokinase genetically modified mouse, that glucokinase, carries out an important role in glucose homeostasis of whole body. The mouse whose glucokinase gene is destroyed dies soon after birth (for example Grupe A et al., 'Transgenic Knockouts reveal a critical requirement for pancreatic β cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis', Cell, Vol 83, 1995, p69-78), while on the other hand, for normal and diabetes mellitus mice which overexpressed glucokinase, the blood glucose level becomes low (for example Ferre T et al. 'Correction of diabetic alterations by glucokinase', Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A, vol 93, 1996, p7225-7230). Although the reaction of hepatocytes is different from

pancreatic β cells when glucose concentration rises, but both cells correspond in the direction to lower the blood glucose. Pancreatic β cells start to secrete more insulin, the liver takes up more glucose and stores it as glycogen, and at the same time, decreases the sugar release.

In this way fluctuation of glucokinase enzyme activity is carrying out important role in glucose homeostasis of mammal through liver and pancreas β cells. A mutation of glucokinase gene has been discovered in the cases of diabetes mellitus that occurs in youth, known as MODY2 (maturity-onset diabetes of the young), and the reduction of glucokinase activity causes a blood glucose rise (for example Vionnet N et al., 'Nonsense mutation in the glucokinase gene cause early-onset non-Insulin-dependent diabetes mellitus' Nature Genetics, Vol 356, 1992 pp. 721-722).

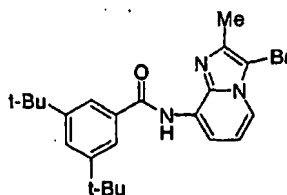
On the other hand, the lineage having mutation which causes an increase in glucokinase activity is also found, and such persons show hypoglycemic symptoms (for example Glaser B, 'Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation', New England Journal Medicine, Vol 338, 1998, pp. 226-230).

From these, glucokinase also plays an important role in glucose homeostasis in humans, by acting as a glucose sensor. On the other hand, blood glucose regulation using glucokinase sensor system is regarded as possible in many type II diabetics. Because insulin secretion promotion action of pancreatic β cells and enhanced sugar uptake and sugar release suppression action in liver are expected, it is regarded as useful as therapeutic drug of type II diabetes.

Recently, it has been discovered that pancreas β cell type glucokinase was expressed in rat brain, especially localised in the feeding centre (Ventromedial hypothalamus, VMH). About 20 % of the neurons of VMH, called glucose responsive neurons, has been considered in the prior art as having an important role in body weight control. Overeating occurs when glucose metabolism is suppressed by glucose analogue glucosamine intracerebral administration, in contrast to the reduction of food intake when glucose is administered to rat brain. From electrophysiological experiments, it is observed that glucose responsive neurons are activated in response to physiological glucose concentration change (5-20 mM), but activity is suppressed when glucose metabolism is inhibited with glucosamine and the like. It is assumed that the mechanism in glucose concentration sensitive system of VHM is through glucokinase as it is for insulin secretion of pancreatic β cells. Accordingly, there is a possibility that the substances which can activate glucokinase of VHM in addition to liver and pancreatic β cells can correct the problem of obesity in many type II diabetics in addition to blood glucose correction effect.

From the aforesaid description, the compound which has glucokinase activation action is useful as therapeutic agent and/or preventative agent of diabetes, or therapeutic agent and/or preventative agent of chronic complication of diabetes mellitus such as retinopathy, nephropathy, neuropathy, ischemic heart disease, arteriosclerosis or the like, further as therapeutic agent and/or preventative agent of obesity.

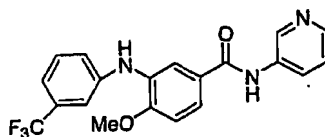
The compound represented by following (IV)



(IV)

is described as a compound having substituent in the 3 position and 5 position of the benzene ring, the same as the heteroaryl carbamoyl benzene (I) in accordance with this invention. This compound has tert-butyl groups in position 3 and 5 of the heteroaryl carbamoyl benzene ring, but there is not a case that the compound of this invention has alkyl group in both positions 3 and 5. Moreover, it has an imidazo-[1,2-a] pyridine bonded to nitrogen atom of carbamoyl group, but the relative positional relation of the position of the N of the carbamoyl group to the N included in the pyridine ring of said imidazo-[1,2-a] pyridyl group is different to the relative positions of the nitrogen atoms in the carbamoyl group and the heteroaryl group in the compounds of this invention (for example Kohyo 11-505524).

Moreover, the compound represented by following formula (V)



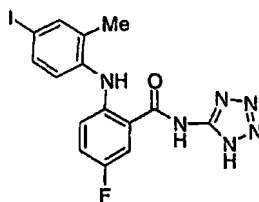
(V)

is described as the compound as the heteroaryl carbamoyl benzene having two substituents on benzene ring, (for example Kokai 2001-526255).

The compound described in the aforesaid patent literature 2 has two substituents, and one of these is a

trifluoromethylphenylamino group; and the said trifluoromethylphenylamino group corresponds to the partial structure of the compound according to the invention which includes it in the X1-A ring -R, and includes a pyridine ring as a group which bonds to the nitrogen atom of the carbamoyl group. However, the compound according to the said patent literature 2 is different in the point where the nitrogen atom of the carbamoyl group is bonded to a carbon atom in the pyridine ring bonding to the nitrogen atom of the pyridine ring and another carbon atom, whereas in the compound in accordance with this invention, the nitrogen atom of the pyridine ring bonding to the nitrogen atom of the carbamoyl group is positioned adjacent to the carbon atom in the pyridine ring bonding to the nitrogen atom of the pyridine ring. Moreover, the bonding position of methoxy group is different from bond position of the compound in accordance with this invention.

The compound represented by formula (VI)



(VI)

is described (for example JP Kohyo 2002-509536).

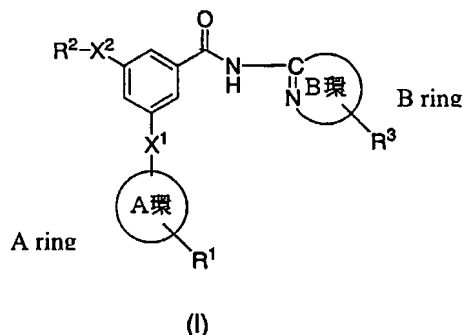
The compound described in the aforesaid patent literature 3 is in common with the compound according to the invention in a sense that it has a 2-methyl-4-iodo-phenylamino group as one of two substituents on benzene ring, and the nitrogen atom of the carbamoyl is bonded to the carbon atom adjacent to the nitrogen atom. However, the relative positions of said 2-methyl-4-iodo-phenylamino group and carbamoyl group are different, and moreover the other of the two substituents on benzene is a fluoro group, while the compound in accordance with this invention is different in that a halogen atom is not contained in a substituent on benzene ring.

Disclosure of the Invention

These inventors performed assiduous investigations in order to develop the novel diabetes mellitus drug which has a different action to the aforesaid existing agent and drug efficacy to exceed preexisting diabetes mellitus drug and as a result discovered that the compound represented by formula (I) had glucokinase activation action. This invention was completed based on this discovery.

In other words, this invention is

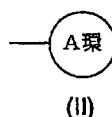
(1) A compound of formula (I)



or pharmacologically acceptable salts thereof

[wherein, X1 denotes an oxygen atom, sulfur atom or NH, and X2 denotes oxygen atom, sulfur atom or CH₂, R1 denotes one or two substituents that may be present on the ring A selected from the group comprising alkylsulfonyl group, alkanoyl group, lower alkyl group, hydroxyalkyl group, hydroxy group, alkylcarbamoyl group, alkyl sulphamoyl group, dialkyl sulphamoyl group, alkylthio group, alkoxy group, dialkyl carbamoyl group, alkoxy carbonylamino group, alkoxy carbonyl group, halogen atom, alkanoyl amino alkyl group, alkoxy carbonylamino alkyl group, alkylsulfonyl amino alkyl group, cyano group and trifluoromethyl group. R2 denotes straight chain or branched lower alkenyl group or lower alkyl group, or 3-7C cyclic alkyl group (wherein 1 carbon atom among the carbon atoms composing said ring (except the carbon atom bonded to X2) may be replaced with oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or CONH), that may have substituents selected from the group comprising halogen atom, carboxyl group, alkoxy carbonyl group, hydroxy group, amino group (also said amino group may be substituted by one or two alkanoyl group or lower alkyl group), alkoxy group and N-alkylcarbamoyl group. R3 denotes one or two substituents that may be present on B ring selected from the group comprising the lower alkyl group, alkoxy group, alkylamino group, lower dialkylamino group, halogen atom, trifluoromethyl group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), amino alkyl group, alkanoyl group, carboxyl group, alkoxy carbonyl group and cyano group.

The formula (II)



denotes an aryl group of 6-10 members or a heteroaryl group of 5-7 members, which may have 1 or 2 substituents represented by the aforesaid R1 in ring,
and the formula (III)



denotes a monocyclic or bicyclic heteroaryl ring where the carbon atom in the B ring which is bonded to the nitrogen atom of the amide group of formula (I) forms C=N with a nitrogen atom in said ring].

(2) A compound in accordance with aforesaid (1) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein X1 is O or S and X2 is O or CH2.

(3) A compound in accordance with aforesaid (2) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the A ring is phenyl group or 5-6 membered heteroaryl group.

(4) A compound in accordance with aforesaid (2), wherein the A ring is phenyl group.

(5) A compound in accordance with aforesaid (2), wherein the A ring is 5 to 6 membered heteroaryl group.

(6) A compound in accordance with any of aforesaid (4) or (5) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R1 is alkylsulfonyl group, alkanoyl group, hydroxyalkyl group, alkylcarbamoyl group, alkyl sulphamoyl group, dialkyl sulphamoyl group, dialkyl carbamoyl group, alkoxycarbonylamino group, halogen atom, alkanoyl amino alkyl group, alkylsulfonyl amino alkyl group, alkoxycarbonylamino alkyl group.

(7) A compound in accordance with aforesaid (4) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the R1 is alkylsulfonyl group, alkanoyl group, hydroxyalkyl group, alkanoyl amino alkyl group, alkylsulfonyl amino alkyl group, alkoxycarbonylamino alkyl group.

(8) A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with aforesaid (4), wherein the R1 is alkylsulfonyl group, alkanoyl group, hydroxyalkyl group.

(9) A compound in accordance with any of aforesaid (3) – (8) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the monocyclic or bicyclic heteroaryl ring where the carbon atom in the B ring which is bonded to the nitrogen atom of the amide group of formula (I) forms C=N with a nitrogen atom in said ring and which may have 1 or 2 substituents represented by the aforesaid R3 in said ring, (except the case that said heteroaryl group is 5-alkoxycarbonyl-pyridin-2-yl group or 5-carboxyl-pyridin-2-yl group).

(10) A compound in accordance with aforesaid (7) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the B ring has at least one heteroatom selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom, in addition to the nitrogen atom forming C=N with carbon atom in said ring bonded with nitrogen atom of amide group of the said formula (I).

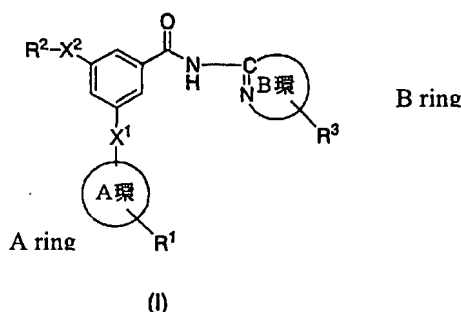
(11) A compound in accordance with any of aforesaid (1) – (10) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R2 is 3-7C cyclic alkyl group (1 of carbon atom composing said ring may be substituted by oxygen atom, NH or N-alkanoyl group), straight or branched chain lower alkyl group or lower alkenyl group, which may be substituted by halogen atom, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, hydroxy group, amino group (also said amino group may be substituted by lower alkyl group of 1 or 2), alkoxy group, N-alkylcarbamoyl group or alkanoyl amino group.

(12) A compound in accordance with any of aforesaid (1) – (11) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the B ring is thiazolyl group, imidazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrimidinyl group, pyrido thiazolyl group or benzothiazolyl group.

(13) A compound in accordance with any of aforesaid (1) – (12) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R3 is lower alkyl group, alkoxy group, halogen atom, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), amino alkyl group or alkanoyl group.

(14) A compound in accordance with any of aforesaid (1) – (12) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R3 is lower alkyl group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group).

(15) The compound which is represented Formula (I)



(wherein, each symbol has the same the aforesaid definition) is

5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-benzamide;
 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide;
 5-ethoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide,
 5-cyclopentyloxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 3-(2-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrazol-3-yl-benzamide,
 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrazin-2-yl-benzamide,
 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(3-methoxy-1-methyl-propoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrimidin-4-yl-benzamide,
 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyrimidin-2-yl)-benzamide,
 N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide,
 N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide,
 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-benzamide,
 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
 N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide,
 5-(2-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 5-(2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 5-(2-hydroxy-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-benzamide,

5-(2-hydroxymethyl-allyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide,
5-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-5-(piperidine-4-yl-oxy)benzamide hydrochloride,
5-(1-acetyl-piperidine-4-yloxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(4-methyl-thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenoxy] propionic acid,
5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methylcarbamoyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
5-(2-acetyl-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-cyclopentyl-oxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
N-(4-acetyl-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide,
N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide,
3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-([1,2,4] thiadiazol-5-yl)-benzamide,
N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methoxycarbonyl-pyridin-2-yl)-benzamide,
6-[5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzoylamino] nicotinic acid,
5-(2-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide,
N-(5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide,
N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-

ethoxy)-benzamide,
N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide,
N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide,
N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide,
N-(2,5-dimethylthiazol-4-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide,
5-isopropoxy-3-(4-methoxycarbonylaminomethylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(4-methylcarbonylaminomethyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylaminomethyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
3-[4-(1-hydroxy-propyl)-phenoxy]-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide,
6-[3-isopropoxy-5-(thiazol-2-yl carbamoyl)-phenoxy]-nicotinic acid methyl ester,
3-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(5-methanesulphonylpyridin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
3-(5-acetyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(5-methoxycarbonyl-pyrazin-2-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
3-(5-cyano-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b]-pyridine-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(4-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-thiazol-2-yl sulphanyl-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-isopropoxy-3-(5-methyl sulphanyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,

5-isopropoxy-3-(5-methyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide,
5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
3-(3-fluoro-phenylthio)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(pyridin-4-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)-benzamide,
N-[3-hydroxymethyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy) benzamide,
5-(3-hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-[5-methyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl] benzamide,
5-(hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methoxy-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1,2,5-thiadiazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo thiazol-2-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyridazin-3-yl)-benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(3-isopropyl-[1,2,4]-triazol-5-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-methyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide,
N-(4-cyano-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide,

5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methyl-isothiazol-3-yl) benzamide,
5-(3-hydroxy-cyclopentyloxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methoxy-thiazol-2-yl) benzamide,
5-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1H-[1,2,3] triazol-4-yl) benzamide,
N-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide,
N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy) benzamide,
5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thieno [3,2-d] thiazol-2-yl) benzamide,
3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(4-cyano-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(4-ethylsulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(4-ethanesulphonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-isopropyl sulfonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxy-4-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide,
3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(4-acetyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,

5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl sulphanyl) benzamide,
N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide,
5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-isopropoxy-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphanyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-cyclopropyl oxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-3-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid tert-butyl ester,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl)-benzamide,
3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(tetrahydrofuran-3-yl) benzamide,
N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy) benzamide,
5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide,

3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide,
3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
5-(2-fluoro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-chloro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy) benzamide,
5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide,
5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl) benzamide,
3-(4-dimethyl sulphamoyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(3-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-isopropyl sulfonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
3-(3-chloro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide,
5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide,
5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide,
5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide,
2-[3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid,
5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-

pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(16) A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(17) A compound which is N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(18) A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(19) A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(20) A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(21) A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(22) A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(23) A compound which is 3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(24) A compound which is 3-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(25) A compound which is 3-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(26) A compound which is 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl-pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(27) A compound which is 3-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(28) A compound which is 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl-pyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

(29) A medicinal composition which is formed from the following (1) to (3) to be used for treatment prevention and/or delaying the development of type II diabetes.

(1). The compound which is represented by formula (I).

(2). One or more compounds selected from the group comprising following (a)-(g).

(a) Other glucokinase activator.

(b) Bisguanide.

(c) PPAR agonist.

(d) Insulin.

(e) Somatostatin.

(f) α -glucosidase inhibitor, and

(g) Insulin secretion promoter.

(3). Pharmacologically acceptable carriers.

(30) A glucokinase activator, wherein the effective ingredient comprises the compound in accordance with any of aforesaid (1) - (28).

(31) An agent for preventing and/or treating diabetes, wherein the effective ingredient comprises the compound in accordance with any of aforesaid (1) - (28).

(32) An agent for prevention and/or therapy of obesity, wherein the effective ingredient comprises the compound in accordance with any of aforesaid (1) - (28).

Meaning of term used in below this specification is described, and further it is described in greater detail about the compound in accordance with this invention.

As "aryl group", for example phenyl group, hydrocarbon ring aryl group and the like of carbon number 6-14 such as for example naphthyl group, biphenyl group, anthryl group and the like are nominated.

As "lower alkyl group", alkyl group having preferably 1-6 C straight chain or branched is meant, and for example methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, pentyl group; isoamyl group, neopentyl group, isopentyl group, 1,1-dimethylpropyl group, 1-methylbutyl group, 2-methyl butyl group, 1,2-dimethylpropyl group, hexyl group, isohexyl group, 1-methyl pentyl group, 2-methyl pentyl group, 3-methyl pentyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 1,2-dimethyl butyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 1,3-dimethylbutyl group, 2,3-dimethyl butyl group, 3,3-dimethyl butyl group, 1-ethyl butyl group, 2-ethyl butyl group, 1,2,2-trimethylpropyl group, 1-ethyl-2-methylpropyl group and the like are nominated.

A "lower alkenyl group" refers to lower alkenyl group of branched chain form or straight chain form of 1-6 C, and for example vinyl group, allyl group, 1-butenyl group, 2-butenyl group, 1-pentenyl group and the like are nominated.

As "alkoxy group", the group which substituted hydrogen atom of hydroxy group with the aforesaid lower alkyl group is meant, and for example methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, sec-butoxy group, tert butoxy group, pentyloxy group, isopentyloxy group, hexyloxy group, isohexyloxy group and the like are nominated.

As 'heteroaryl group', the 5-7 membered monocycle which had 1-3 heteroatom which was selected from the group comprising-oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom was meant, or heteroaryl group of said monocycle and pyridine ring or benzene ring were condensed is meant, and for example furyl group, thienyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, triazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, isothiazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrazinyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinazolinyl group, quinolidinyl group, quinoxalinyl group, cinnolinyl group, benzimidazolyl group, imidazopyridyl group, benzofuranyl group, naphthyridinyl group, 1,2-benzo isoxazolyl group, benzoxazolyl group, benzothiazolyl group, oxazolo pyridyl group, pyrido thiazolyl group, isothiazolo pyridyl group, benzothienyl group and the like are nominated.

As "halogen atom", for example fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom are meant.

As "hydroxyalkyl group", one hydrogen atom in the said lower alkyl group means group substituted by hydroxy group, and for example hydroxymethyl group, hydroxyethyl group, 1-hydroxypropyl group, 1-hydroxyethyl group, 2-hydroxypropyl group, 2-hydroxy-1-methyl-ethyl group and the like are

nominated.

As "alkylcarbamoyl group", mono substituted carbamoyl group is meant with the aforesaid lower alkyl group, and for example methylcarbamoyl group, ethyl carbamoyl group, propyl carbamoyl group, isopropyl carbamoyl group, butyl carbamoyl group, sec-butyl carbamoyl group, tert-butyl carbamoyl group and the like are nominated.

As "dialkyl carbamoyl group", carbamoyl group disubstituted by same or different the aforesaid lower alkyl group is meant, and, as "dialkyl carbamoyl group", for example dimethylcarbamoyl group, diethylcarbamoyl group, ethylmethyl carbamoyl group, dipropyl carbamoyl group, methylpropyl carbamoyl group, diisopropyl carbamoyl group and the like are nominated.

As "alkylamino group", mono substituted amino group is meant by the aforesaid lower alkyl group, and for example methylamino group, ethylamino group-propylamino group-isopropyl-amino group, butyl amino group, sec-butylamino group or tert-butylamino group and the like are nominated.

As "dialkylamino group", amino group disubstituted by same or different the aforesaid lower alkyl group is meant, and for example dimethylamino group, diethylamino group, dipropylamino group, methylpropyl amino group or diisopropylamino group and the like are nominated.

As "amino alkyl group", 1 of hydrogen atom composing said alkyl group means group substituted by amino group, and for example aminomethyl group, amino ethyl group, aminopropyl group and the like are nominated.

As "alkanoyl group", said alkyl group and carbonyl group mean bonded group, and for example methyl carbonyl group, ethyl carbonyl group, propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group and the like are nominated.

As "alkanoyl amino group", said alkanoyl group and amino group mean bonded group, and for example methyl carbonylamino group, ethyl carbonylamino group, isopropyl carbonylamino group and the like are nominated.

As "alkanoyl amino alkyl group", one hydrogen atom of said alkyl group means group substituted by said alkanoyl amino group, and for example acetylamino methyl group, ethyl carbonylamino methyl group, methyl carbonylamino ethyl group, isopropyl carbonylamino methyl group and the like are

nominated.

As "alkylthio group", said alkyl group and sulfur atom mean bonded group, and for example methylthio group, ethylthio group, propylthio group, isopropylthio group and the like are nominated.

An "alkylsulfonyl group" means a group in which said alkyl group and sulphonyl group are bonded group, and for example methylsulfonyl group, ethylsulfonyl group, propyl sulphonyl group, isopropyl sulphonyl group and the like are nominated.

An "alkylsulfonyl amino group" means a group in which a hydrogen atom of amino group is mono substituted with said alkylsulfonyl group, and for example methylsulphonylamino group, ethylsulfonyl amino group, propyl sulfonyl amino group or isopropyl sulfonyl amino group and the like are nominated.

An "alkoxycarbonyl group", means a group in which hydrogen atom of carboxyl group is substituted with said alkyl group, and for example methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group and the like are nominated.

An "alkoxycarbonylamino group" means a group in which one hydrogen atom of amino group is substituted by said alkoxycarbonyl group, and for example methoxycarbonylamino group, ethoxycarbonylamino group, propyl carbonylamino group, isopropyl carbonylamino group and the like are nominated.

An "alkoxycarbonylamino alkyl group" means a group in which one hydrogen atom of said alkyl group is substituted by said alkoxycarbonylamino group, and for example methoxycarbonylamino methyl group, ethoxycarbonylamino methyl group, isopropyl carbonylamino ethyl group and the like are nominated.

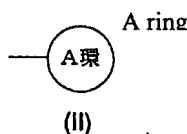
An "alkyl sulphamoyl group", means a group in which one hydrogen atom of NH_2 in sulphamoyl group is substituted by the aforesaid lower alkyl group, and for example, methyl sulphamoyl group, ethyl sulphamoyl group, isopropyl sulphamoyl group and the like are nominated.

A "dialkyl sulphamoyl group" means a group in which two hydrogen atoms of NH_2 in sulphamoyl group are substituted by the same or different aforesaid lower alkyl group, and for example dimethyl sulphamoyl group, diethyl sulphamoyl group, ethylmethyl sulphamoyl group, diisopropyl sulphamoyl

group and the like are nominated.

In order to disclose further detail about the compounds represented by the aforesaid formula (I) of this invention, the various symbols used in formula (I) are explained with examples.

formula (II)



denotes a 6-10 membered aryl group or 5-7 membered heteroaryl group, which may have 1 or 2 substituents represented by the aforesaid R1 in the ring,

As "6-10 membered aryl group" represented by A ring, for example phenyl group, naphthyl group are nominated, among these, phenyl group is preferred.

As "5-7 membered heteroaryl group" represented by A ring, "5-7 membered heteroaryl group" of among "heteroaryl group" of the said definition and one of having the same meaning are nominated, among these, heteroaryl group of a member of five or six is preferred.

As "5-7 membered heteroaryl group" represented by A ring, for example furyl group, thienyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, triazolyl group, pyrazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, isothiazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyrazinyl group are preferred. Among these, triazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, pyridyl group and pyrazinyl group are more preferred, and triazolyl group, thiadiazolyl group, pyridyl group, are especially preferred.

As A ring, thiadiazolyl group, phenyl group or pyridyl group are preferred, and phenyl group or pyridyl group are more preferred.

Moreover, A ring may have 1 or 2 substituents represented by R1 in said ring. Wherein, R1 denotes group selected from the group comprising alkylsulfonyl group, alkanoyl group, alkyl group, hydroxyalkyl group, hydroxy group, alkylcarbamoyl group, alkyl sulphamoyl group, dialkyl sulphamoyl group, alkylthio group, alkoxy group, dialkyl carbamoyl group, alkoxycarbonylamino group, halogen atom, cyano group, alkoxycarbonyl group, alkanoyl amino alkyl group, alkylsulfonyl

amino alkyl group, alkoxy-carbonylamino alkyl group and trifluoromethyl group, and when there are 2 substituents on A ring, these substituents may be the same or different.

As R1, alkylsulfonyl group, alkanoyl group, hydroxyalkyl group, alkylcarbonyl group, alkylsulphamoyl group, dialkyl sulphamoyl group, dialkyl carbamoyl group, alkoxy-carbonylamino group, halogen atom, alkanoyl amino alkyl group, alkylsulfonyl amino alkyl group or alkoxy-carbonylamino alkyl group are preferred, and alkylsulfonyl group, alkanoyl group, hydroxyalkyl group, halogen atom, alkanoyl amino alkyl group, alkylsulfonyl amino alkyl group or alkoxy-carbonylamino alkyl group are preferred furthermore, and alkylsulfonyl group, alkanoyl group, halogen atom or hydroxyalkyl group is preferred furthermore, and alkylsulfonyl group is particularly preferred.

When A ring has R1 in said ring, the position on A ring to which R1 is bonded is not restricted in particular and may be any position which can be bonded.

When A ring is phenyl group, the bonding position of R1 on phenyl group is preferably located in para position with respect to X1 and bond of said phenyl group.

X1 denotes O, S or NH, and among these, O or S is preferred, and O is more preferred.

Accordingly when X1 is O and A ring is phenyl group, then as the -X1-A ring-R1, for example 4-(1-hydroxyethyl)-phenoxy group, 4-(1-hydroxypropyl)-phenoxy group, 4-methanesulphonylphenoxy group, 4-methyl carbonyl-phenoxy group, 4-methylcarbonyl-phenoxy group, 4-ethyl carbonyl-phenoxy group, 4-dimethylcarbonyl-phenoxy group, 4-methyl carbonylamino methyl-phenoxy, 4-methanesulphonyl aminomethyl-phenoxy group, 4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy group, 2-fluoro-phenoxy group, 4-methoxycarbonyl-phenoxy group, 4-hydroxymethyl-phenoxy group, 4-methanesulphonyl-2-fluoro-phenoxy group, 4-cyano-phenoxy group, 4-methyl-phenyloxy group, 4-trifluoromethyl-phenyloxy group, 3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy group, 4-dimethyl sulphamoyl phenoxy group, 3-chloro-4-methanesulphonylphenoxy group, 3-methanesulphonylphenoxy group are nominated, among these, 4-(1-hydroxyethyl)-phenoxy group, 4-(1-hydroxypropyl)-phenoxy group, 4-methanesulphonylphenoxy group, 4-methyl carbonyl-phenoxy group, 4-methylcarbonyl-phenoxy group, 4-ethyl carbonyl-phenoxy group, 4-dimethylcarbonyl-phenoxy group, 4-methyl carbonylamino methyl-phenoxy group, 4-methanesulphonyl aminomethyl-phenoxy group, 4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy group, 4-hydroxymethyl-phenoxy group, 4-methanesulphonyl 2-fluoro-phenoxy group, 3-fluoro-4-methanesulphonyl, 4-dimethylsulphamoylphenoxy group, 3-chloro-4-methanesulphonylphenoxy group are nominated. Moreover, 4-(1-hydroxyethyl)-phenoxy group, 4-

(1-hydroxypropyl)-phenoxy group, 4-methanesulphonylphenoxy group, 4-methyl carbonyl-phenoxy group, 4-ethyl carbonyl-phenoxy group, 4-methyl carbonylamino methyl-phenoxy group, 4-methanesulphonyl aminomethyl-phenoxy group, 4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy group, 4-hydroxymethyl-phenoxy group, 3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy group, 4-dimethyl sulphamoyl phenoxy group, 3-chloro-4-methanesulphonylphenoxy group more preferred, and among these, 4-(1-hydroxyethyl)-phenoxy group, 4-(1-hydroxypropyl)-phenoxy group, 4-methanesulphonylphenoxy group, 4-methyl carbonyl-phenoxy group, 4-ethyl carbonyl-phenoxy group, 4-hydroxymethyl-phenoxy group, or 3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy group are preferred furthermore, and among these, 4-methanesulphonylphenoxy group is particularly preferred.

Moreover, when A ring is phenyl group and X1 is S, as -X1-A ring-R1 group, for example, 4-fluoro-phenyl sulphonyl group, 4-methyl-phenyl sulphonyl group, 4-trifluoromethyl-phenyl sulphonyl group, 4-(1-hydroxyethyl)-phenyl sulphonyl group, 4-methanesulphonyl phenyl sulphonyl group, 4-methyl carbonyl-phenyl sulphonyl group, 4-ethyl carbonyl-phenyl sulphonyl group, 4-methylcarbamoyle-phenyl sulphonyl group, 4-dimethylcarbamoyle-phenyl sulphonyl group, 4-methyl carbonylamino methyl-phenylsulfonyl group, 4-methylsulfonylamino methyl-phenylsulfonyl group, 4-methoxycarbonyl-phenyl sulphonyl group, 4-methoxycarbonyl-aminomethyl-phenyl sulphonyl group, 4-hydroxymethyl-phenyl sulphonyl group, 4-cyano-phenyl sulphonyl group and the like. Among these, 4-fluoro-phenyl sulphonyl group, 4-(1-hydroxyethyl)-phenyl sulphonyl group, 4-methanesulphonyl phenyl sulphonyl group, 4-methyl carbonyl-phenyl sulphonyl group, 4-ethyl carbonyl-phenyl sulphonyl group, 4-methylcarbamoyle-phenyl sulphonyl group, 4-dimethylcarbamoyle-phenylsulfonyl group, 4-methylcarbonylamino methyl-phenylsulfonyl group, 4-methylsulfonylamino methyl-phenyl sulphonyl group, 4-methoxycarbonyl-aminomethyl-phenyl sulphonyl group or 4-hydroxymethyl-phenyl sulphonyl group are preferred, and 4-(1-hydroxyethyl)-phenyl sulphonyl group, 4-methanesulphonyl phenyl sulphonyl group, 4-methyl carbonyl-phenyl sulphonyl group, 4-ethyl carbonyl-phenyl sulphonyl group, 4-methyl carbonylamino methyl-phenyl sulphonyl group, 4-methylsulfonylamino methyl-phenyl sulphonyl group, 4-methoxycarbonyl-aminomethyl-phenyl sulphonyl group or 4-hydroxymethyl-phenyl sulphonyl group more preferred, among these, 4-(1-hydroxyethyl)-phenyl sulphonyl group, 4-methanesulphonyl phenyl sulphonyl group, 4-methyl carbonyl-phenyl sulphonyl group, 4-ethyl carbonyl-phenyl sulphonyl group or 4-hydroxymethyl-phenyl sulphonyl group are preferred furthermore, among these, 4-methanesulphonyl phenyl sulphonyl group is particularly preferred.

When A ring is 5-7 membered heteroaryl group and X1 is S, then as -X1-A ring-R1, for example, 5-cyano-pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-bromo-pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-methoxycarbonyl-

pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-methanesulphonylpyridin-2-yl sulphonyl group, 5-methyl-pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl sulphonyl group, pyridin-2-yl sulphonyl group, pyridin-4-yl sulphonyl group, 6-methyl-pyridin-3-yl sulphonyl group, [1,3,4]thiadiazol-2-yl sulphonyl group, 5-methylthio-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl group, 5-methanesulphonyl [1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl group, [1,2,4]-triazol-3-yl sulphonyl group, furan-3-ylsulfonyl group, thiophen-3-ylsulfonyl group, pyrrole-3-yl sulphonyl group, imidazol-2-yl sulphonyl group, thiazol-2-yl sulphonyl group, oxazol-2-yl sulphonyl group, isoxazol-3-yl sulphonyl group, pyrazin-2-yl sulphonyl group, pyrimidin-2-yl sulphonyl group, pyridazin-3-yl sulphonyl group, 3H-pyrazol-3-yl sulphonyl group and the like are nominated. Among these, 5-bromo-pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-methanesulphonylpyridin-2-yl sulphonyl group, pyridine-2 yl sulphonyl group, pyridin-4-yl sulphonyl group, [1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl group, 5-methanesulfonyl[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfonyl group, [1,2,4]-triazol-3-yl sulphonyl group, furan-3-yl sulphonyl group, thiophen-3-yl sulphonyl group, pyrrole-3-yl sulphonyl group, imidazol-2-yl sulphonyl group, thiazol-2-yl sulphonyl group, oxazol-2-yl sulphonyl group, isoxazol-3-yl sulphonyl group, pyrazin-2-yl sulphonyl group, pyrimidin-2-yl sulphonyl group, pyridazin-3-yl sulphonyl group, 3H-pyrazol-3-yl sulphonyl group are preferred. Among these, 5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-methanesulphonylpyridin-2-yl sulphonyl group, pyridine-2 yl sulphonyl group, pyridin-4-yl sulphonyl group, [1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl group, 5-methanesulphonyl [1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl group, [1,2,4]-triazol-3-yl sulphonyl group, thiazol-2-yl sulphonyl group or pyrazin-2-yl sulphonyl group more preferred, among these, 5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl sulphonyl group, 5-methanesulphonylpyridin-2-yl sulphonyl group, pyridine-2 yl sulphonyl group, pyridin-4-yl sulphonyl group, [1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl group, 5-methanesulphonyl [1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl group, [1,2,4]-triazol-3-yl sulphonyl group or thiazol-2-yl sulphonyl group are preferred furthermore, and among these, pyridine-2 yl sulphonyl group, pyridin-4-yl sulphonyl group, [1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl group, [1,2,4]-triazol-3-yl sulphonyl group or thiazol-2-yl sulphonyl group are particularly preferred.

When A ring is 5-7 membered heteroaryl group, X1 is O, then as -X1-A-ring-R1, for example, pyrimidin-4-yloxy group, pyridazin-3-yloxy group, pyrazin-2-yloxy group, pyridin-2-yloxy group, 2-hydroxy-pyridin-3-yloxy group, 2-hydroxy-pyridin-4-yloxy group, 5-hydroxymethyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methyl carbonyl-pyridin-2-yloxy group, 5-(1-hydroxyethyl)-pyridin-2-yloxy group, 5-methoxycarbonylamino methyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methanesulphonylpyridin-2-yloxy group, 5-methoxycarbonyl-pyridin-2-yloxy group, 5-cyano-pyridin-2-yloxy group, 5-bromo-pyridin-2-yloxy group, 5-dimethylcarbonyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methoxycarbonyl-pyridin-2-yloxy group 5-methyl carbonylamino methyl-pyridin-2-yloxy group, 5-trifluoromethyl-pyridin-2-yloxy group, 5-

methyl carbonyl-imidazol-2-yloxy group, 6-hydroxymethyl-pyrimidin-2-yloxy group, 6-methyl carbonyl-pyrimidin-2-yloxy group, 6-methanesulfonylpyrimidin-2-yloxy group, 6-hydroxymethyl-pyrimidazin-3-yloxy group, 6-methyl carbonyl-pyridazin-3-yloxy group, 6-methanesulphonyl pyridazin-3-yloxy group, 5-hydroxymethyl-pyrazin-2-yloxy group, 5-methyl carbonyl-pyrazin-2-yloxy group, 5-methanesulphonyl pyrazin-2-yloxy group, 6-ethanesulphonyl pyridin-3-yloxy group, 6-methanesulfonylpyridin-3-yloxy group, pyridin-3-yloxy group, pyridin-4-yloxy group, 6-isopropyl sulfonyl pyridin-3-yloxy group and the like are nominated. Among these, pyrimidin-4-yloxy group, pyridazin-3-yloxy group, pyrazin-2-yloxy group, pyridin-2-yloxy group, 2-hydroxy-pyridin-3-yloxy group, 2-hydroxy-pyridin-4-yloxy group, 5-hydroxymethyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methyl carbonyl-pyridin-2-yloxy group, 5-(1-hydroxyethyl)-pyridin-2-yloxy group, 5-methoxycarbonylamino methyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methanesulphonylpyridin-2-yloxy group, 5-bromo-pyridin-2-yloxy group, 5-dimethylcarbonyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methyl carbonylaminomethylpyridin-2-yloxy group, 5-methyl carbonylaminomethylimidazol-2-yloxy group, 6-hydroxymethyl-pyrimidin-2-yloxy group, 6-methyl carbonyl-pyrimidin-2-yloxy group, 6-methanesulphonyl pyrimidin-2-yloxy group, 6-hydroxymethyl-pyridazin-3-yloxy group, 6-methyl carbonyl-pyridazin-3-yloxy group, 6-methanesulphonylpyridazin-3-yloxy group, 5-hydroxymethyl pyrazin-2-yloxy group, 5-methyl carbonyl-pyrazin-2-yloxy group, 5-methanesulphonyl pyrazin-2-yloxy group, 6-ethanesulfonylpyridin-3-yloxy group, 6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy, pyridin-3-yloxy group, pyridin-4-yloxy group are preferred. Among these, pyrazin-2-yloxy group, pyridin-2-yloxy group, 2-hydroxy-pyridin-3-yloxy group, 2-hydroxy-pyridin-4-yloxy group, 5-hydroxymethyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methyl carbonyl-pyridin-2-yloxy group, 5-(1-hydroxyethyl)-pyridin-2-yloxy group, 5-methoxycarbonylamino methyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methanesulphonylpyridin-2-yloxy group, 5-methyl carbonylamino methyl-pyridin-2-yloxy group, 5-hydroxymethyl-pyrazin-2-yloxy group, 5-methyl carbonyl-pyrazin-2-yloxy group, 5-methanesulfonyl-pyrazin-2-yloxy group, 6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy group, 6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy group are more preferred, and among these, 2-hydroxy-pyridin-3-yloxy group, 2-hydroxy-pyridin-4-yloxy group, 5-hydroxymethyl-pyridin-2-yloxy group, 5-methyl carbonyl-pyridin-2-yloxy group, 5-(1-hydroxyethyl)-pyridin-2-yloxy group or 5-methanesulphonylpyridin-2-yloxy group, 6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy group, 6-ethanesulfonylpyridin-3-yloxy group are preferred furthermore.

X2 shows O, S or CH₂, among these, O or CH₂ is preferred, and O is more preferred.

R2 may have 1 or 2 substituent groups selected from the group comprising halogen atom, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, hydroxy group, amino group (further said amino group may be substituted with 1 or 2 alkanoyl group or lower alkyl group), alkoxy group and N-alkylcarbonyl

group, and shows 3-7 C cyclic alkyl group, lower alkenyl group or lower alkyl group of branched or straight chain.

As "halogen atom" represented by R2, the same groups as aforesaid said definition are nominated. Among these, chlorine atom or fluorine atom is preferred.

An "alkoxycarbonyl group" represented by R2 means a carbonyl group having alkoxy group of the said definition, and for example methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propyl oxycarbonyl group, isopropyl oxycarbonyl group, tert-butyloxycarbonyl group and the like are nominated.

As "3-7 C cyclic alkyl group" represented by R2, for example cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group and the like are nominated, among these, cyclopentyl group or cyclohexyl group is preferred, and cyclopentyl group are more preferred.

When R2 composes 3-7 C cyclic alkyl group, 1 arbitrary carbon atom of the carbon atoms composing said ring except the carbon atom bonded to X2 may be replaced by oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or CONH.

As "the group where 1 carbon atom composing 3-7 C cyclic alkyl group (except carbon atom bonded with X2) is substituted by oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or CONH" represented by R2, the carbon atom is replaced by oxygen atom, NH or N-alkanoyl group, more preferably by oxygen atom or N-alkanoyl. In a further embodiment, R2 is preferably, for example, tetrahydrofuranyl group, tetrahydropyranyl group, pyrrolidinyl group, piperidinyl group, N-acetyl piperidinyl group and, as said R2, tetrahydrofuranyl group, tetrahydropyranyl group or N-acetyl piperidinyl group are more preferred.

As "lower alkyl group of branched or straight chain" represented by R2, lower alkyl group of the said definition and same meaning is denoted.

As said lower alkyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group are preferred, and propyl group, isopropyl group, isobutyl group, sec-butyl group are more preferred.

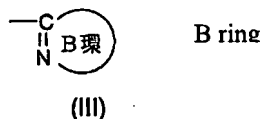
As the "lower alkenyl group" represented by R2, the one how the aforesaid definition and is same is nominated, among these, propenyl group, isopropenyl group, isobutenyl group are preferred, and isopropenyl group is more preferred.

As R2, it is preferably, 3-7C cyclic alkyl group, lower alkyl group of branched or straight chain, or the group of 3-7C cyclic alkyl group where 1 carbon atom (except carbon atom bonded with X2) of among carbon atom composing said ring) is replaced by oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or CONH, preferably lower alkyl group of branched or straight chain, or the group of 3-7C cyclic alkyl group where 1 carbon atom (except carbon atom bonded with X2) of among carbon atom composing said ring) is replaced by oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or CONH.

Accordingly, as -X2-R2, for example, propyl group, isobutyl group, sec-butyl group, 3-methoxy-2-methyl-propyl group, 2-methoxymethyl-butyl group, 4-hydroxy-2-methyl-butyl group, 2-hydroxymethyl-butyl group, 3-hydroxy-butyl group, 3-methoxy butyl group, 3-hydroxy-2-methyl-propyl group, 3-hydroxy-butyl group, 3-methylcarbamoyl-propyl group, 3-acetylamino-2-methyl-propyl group, 2-hydroxymethyl-3-propenyl group, 2-methyl-2-propenyl group, ethoxy group, isopropoxy group, 2-methoxy-1-methyl-ethoxy group, 1-methoxymethyl-propoxy group, 3-hydroxy-1-methyl-propoxy group, 1-hydroxymethyl-propoxy group, 2-amino-1-ethoxy group, 2-hydroxy-propoxy group, 2-methoxy propoxy group, 2-hydroxy-1-methyl-ethoxy group, 2-hydroxy-ethoxy group, 2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy group, 1-carboxy-ethoxy group, 2-methylcarbamoyl-ethoxy group, 2-acetylamino-1-methyl-ethoxy group, cyclopentyl oxy group, cyclohexyl oxy group, cycloheptyl oxy group, 2-hydroxy-cyclopentyl oxy group, tetrahydrofuran-3-yloxy group, tetrahydrofuran-2-yloxy group, tetrahydrofuran-4-yloxy group, piperidine-4-yloxy group, piperidine-3-yloxy group, pyrrolidine-3-yloxy group, pyrrolidine-2-yloxy group, 1-acetyl-piperidine-4-yloxy group, 1-acetyl-piperidine-3-yloxy group, 3-allyloxy group, 3-isopropenyl oxy group, 1-methyl-allyloxy group, 2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy group, 2-fluoro-1-methyl-ethoxy group, 2-chloro-1-methyl-ethoxy group and the like are nominated. Among these, ethoxy group, isopropoxy group, 2-methoxy-1-methyl-ethoxy- group, 1-methoxymethyl-propoxy group, 3-hydroxy-1-methyl-propoxy group, 1-hydroxymethyl-propoxy group, 2-hydroxy-propoxy group, 2-methoxy propoxy group, 2-hydroxy-1-methyl-ethoxy group, 2-hydroxy-ethoxy group, 2-methylcarbamoyl-ethoxy group, 2-acetylamino-1-methyl-ethoxy group, cyclopentyl oxy group, cyclohexyl oxy group, 2-hydroxy-cyclopentyl oxy group, tetrahydrofuran-3-yloxy group, tetrahydrofuran-2-yloxy group, tetrahydropyran-3-yloxy group, tetrahydrofuran-4-yloxy group, piperidine-4-yloxy group, piperidine-3-yloxy group, pyrrolidine-3-yloxy group, pyrrolidine-2-yloxy group, 1-acetyl-piperidine-4-yloxy group, 1-acetyl-piperidine-3-yloxy group, 3-isopropenyl oxy group, 1-methyl-allyloxy group, butyl group, isobutyl group, s-butyl group, 3-methoxy-2-methyl-propyl group, 2-methoxymethyl-butyl group, 4-hydroxy-2-methyl-butyl group, 2-hydroxymethyl-butyl group, 3-hydroxy-butyl group, 3-methoxybutyl group, 3-hydroxy-2-methyl-propyl group, 3-hydroxy-butyl group, 3-methylcarbamoyl-propyl group, 3-acetylamino-2-

methyl-propyl group, 2-hydroxymethyl-3-propenyl group, 2-methyl-2-propenyl group, 2-fluoro-1-fluoromethylethoxy group, 2-fluoro-1-methyl-ethoxy group, 2-chloro-1-methyl-ethoxy group are preferred. Wherein 2-methoxy-1-methyl-ethoxy group, 1-methoxymethyl-propoxy group, 3-hydroxy-1-methyl-propoxy group, 1-hydroxymethyl-propoxy group, 2-hydroxy-propoxy group, 2-methoxy propoxy group, 2-hydroxy-1-methyl-ethoxy group, 2-hydroxy-ethoxy group, 2-methylcarbamoyl-ethoxy group, 2-acetylamino-1-methyl-ethoxy group, cyclopentyl oxy group, cyclohexyl oxy group, 2-hydroxy-cyclopentyl oxy group, tetrahydrofuran-3-yloxy group, tetrahydropyran-3-yloxy group, 1-acetyl-piperidine-4-yloxy group, 1-acetyl-piperidine-3-yloxy group, 3-isopropenyl oxy group, 3-methoxy-2-methyl-propyl group, 2-methoxymethyl-butyl group, 4-hydroxy-2-methyl-butyl group, 2-hydroxymethyl-butyl group, 3-hydroxy-butyl group, 3-methoxybutyl group, 3-hydroxy-2-methyl-propyl group, 3-hydroxy-butyl group, 3-methylcarbamoyl-propyl group, 3-acetylamino-2-methyl-propyl group, 2-hydroxymethyl-3-propenyl group, 2-methyl-2-propenyl group, 2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy group, 2-fluoro-1-methyl-ethoxy group are preferred furthermore, and among these, 2-methoxy-1-methyl-ethoxy group, 1-methoxymethyl-propoxy group, 3-hydroxy-1-methyl-propoxy group, 1-hydroxymethyl-propoxy group, 2-hydroxy-1-methyl-ethoxy group, 2-acetylamino-1-methyl-ethoxy group, 2-hydroxy-cyclopentyl oxy group, tetrahydrofuran-3-yloxy group, 1-acetyl-piperidine-4-yloxy group, 3-methoxy-2-methyl-propyl group, 2-methoxymethyl-butyl group, 4-hydroxy-2-methyl-butyl group, 2-hydroxymethyl-butyl group, 3-hydroxy-2-methyl-propyl group, 3-acetylamino-2-methyl-propyl group, 2-hydroxymethyl-3-propenyl group, 2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy group are in particular preferred.

B ring is group represented by the aforesaid formula (III)



and shows a monocyclic or bicyclic heteroaryl group, where the carbon atom of the B ring which is bonded to the nitrogen atom of the amide group of the said formula (I) forms C=N with the nitrogen atom in said ring.

Wherein, the "heteroaryl group" represented by the B ring means a "heteroaryl group" of the said definition represented by formula (III), where the carbon atom of the B ring bonded to the nitrogen atom in the amide bond represented by the aforesaid formula (I) forms C=N together with the nitrogen atom. Moreover, the double bond of C=N in B ring shown in the formula is a representation, and the B ring can be any as long as it is a heteroaryl group.

As B ring, the cases in which 5-alkoxycarbonyl-pyridin-2-yl group or 5-carboxyl-pyridin-2-yl group is not included in the heteroaryl group of said ring, are preferred, and the preferred cases are where a monocyclic or bicyclic heteroaryl group containing at least one heteroatom other than the nitrogen forming the C=N by bonding to the carbon which is bonded to the nitrogen of the amide group of the above-mentioned formula (I), wherein the heteroatom is selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom.

Moreover, especially preferred is a monocyclic or bicyclic heteroaryl group which contains at least one heteroatom selected from the group consisting of oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom (other than the nitrogen forming the C=N by bonding to the carbon which is bonded to the nitrogen of the amide group of the above-mentioned formula (I)) and when the B ring is thiazolyl group, said thiazole group 5-position substituent does not include isopropyl group

When B ring is monocycle, the number of atoms composing said monocycle is preferably 5 or 6, and it is more preferred to be 5.

Moreover, when B ring is a bicyclic ring, preferably it is of 9-10 members where a 5 or 6 membered monocycle is condensed with a benzene ring or pyridine ring, and 9-membered bicyclic ring of a 5 membered monocycle condensed with a pyridine ring is more preferred.

As B ring, in an embodiment, for example, thiazolyl group, imidazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrimidinyl group, pyridothiazolyl group or benzothiazolyl group and the like are nominated, among these, thiazolyl group, thiadiazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridyl group, pyridothiazolyl group or pyrazolyl group are preferred, and thiazolyl group, thiadiazolyl group, isoxazolyl group, pyridothiazolyl group or pyrazolyl group are more preferred.

The B ring may have 1 or 2 substituents represented by R3 in said ring. Wherein, R3 denotes the group which are selected from the lower alkyl group, alkoxy group, alkylamino group, lower dialkylamino group, halogen atom, trifluoromethyl group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), amino alkyl group, alkanoyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group and cyano group.

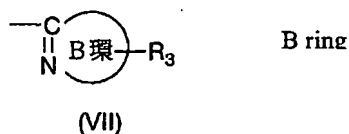
When B ring has 2 of the aforesaid R3 in ring, these may be being the same or different.

The bonding position of R3 on B ring is not limited in particular in either cases of B ring comprising of 5-7 membered monocyclic heteroaryl group or 9-11 membered bicyclic heteroaryl group, as long as it is the positions that can be bonded.

As R3, for example, among these, lower alkyl group, alkoxy group, halogen atom, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), amino alkyl group or alkanoyl group are preferred, and lower alkyl group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), alkanoyl group are more preferred.

As R3, in an embodiment, for example methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, chlorine atom, fluorine atom, bromine atom, hydroxymethyl group, hydroxyethyl group, methoxy methyl group, ethoxyethyl group, methoxyethyl group, methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propoxy carbonyl group, aminomethyl group, amino ethyl group, aminopropyl group, methyl carbonyl group, ethyl carbonyl group, propyl carbonyl group and the like are nominated. Among these, methyl group, ethyl group, chlorine atom, fluorine atom, hydroxymethyl group, hydroxyethyl group, methoxy methyl group, methoxyethyl group, methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, aminomethyl group, amino ethyl group, methyl carbonyl group, ethyl carbonyl group and the like are preferred, and methyl group, hydroxymethyl group, methoxy methyl group, methyl carbonyl group are more preferred.

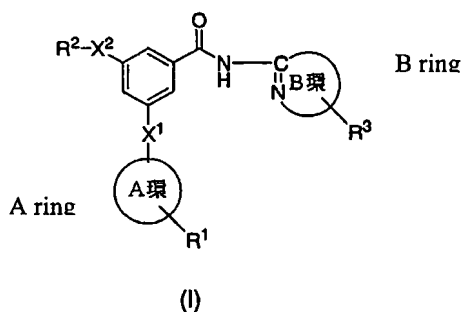
Accordingly, as group represented by following formula (VII)



(wherein, each symbol has the same the aforesaid definition) in an embodiment, for example it is preferably thiazol-2-yl group, 4-methyl-thiazol-2-yl group, 4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl group, 4-methoxycarbonyl-thiazol-2-yl group, 4-methoxymethyl-thiazol-2-yl group, 4-aminomethyl-thiazol-2-yl group, 4-cyano-thiazol-2-yl group, 4-cyano-thiazol-2-yl group, 4-fluoro-thiazol-2-yl group, imidazol-2-yl group, 4-methyl-imidazol-2-yl group, 4-methoxycarbonyl-imidazol-2-yl group, isothiazol-3-yl group, 4-hydroxymethyl-iso thiazol-3-yl group, [1,3,4] thiadiazol-2-yl group, 5-acetyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl group, [1,2,4] triazol-2-yl group, 5-hydroxymethyl-[1,2,4] triazol-3-yl group, pyrazin-2-

yl group, pyridin-2-yl group, 4-methyl-pyridin-2-yl group, 4-methoxymethyl-imidazol-2-yl group, 4-acetyl-imidazol-2-yl group, 5-hydroxymethyl-imidazol-2-yl group, 5-methyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl group, 5-fluoro-[1,3,4] thiadiazol-2-yl group, 5-methyl-[1,2,4] triazol-2-yl group, 5-acetyl-[1,2,4] triazol-3-yl group, isoxazol-3-yl group, 4-methoxymethyl isoxazol-2-yl group, 5-methyl isoxazol-3-yl group, 5-hydroxymethyl-isoxazol-3-yl group, 5-methoxymethyl-isoxazol-3-yl group, 5-methyl carbonyl-isoxazol-3-yl group, 5-chloro-isoxazol-3-yl group, 5-aminomethyl-isoxazol-3-yl group, pyrazol-3-yl group, 4 methyl-1H-pyrazole-3-yl group, 6-methyl-pyridazin-3-yl group, thiazol-4-yl, 2-methyl-thiazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl, 3-methyl-[1,2,4] thiadiazolyl-5-yl group, 1-methyl-1H-pyrazol-3-yl group.

In accordance with the above, the compound represented by Formula (I) in accordance with this invention,



(wherein each symbol has the same the aforesaid definition), as a further embodiment is for example 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-ethoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 5-cyclopentyloxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(2-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrazol-3-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrazin-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(3-methoxy-1-methyl-propoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrimidin-4-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-

methanesulphonylphenoxy)-N-(pyrimidin-2-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 5-(2-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxymethyl-allyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide, 5-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yl-oxy)-benzamide hydrochloride, 5-(1-acetyl-piperidine-4-yloxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(4-methyl-thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenoxy] propionic acid, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methylcarbamoyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 5-(2-acetyl-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-cyclopentyl oxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-(4-acetyl-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-([1,2,4] thiadiazol-5-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methoxycarbonyl-pyridin-2-yl)-benzamide, 6-[5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzoylamino] nicotinic acid, 5-(2-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-

N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethylthiazol-4-yl) benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methylethoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-(2,5-dimethylthiazol-4-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methoxycarbonylamino methylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methyl carbonylamino methyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl aminomethyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-[4-(1-hydroxy-propyl)-phenoxy]-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 6-[3-isopropoxy-5-(thiazol-2-yl carbamoyl)-phenoxy]-nicotinic acid methyl ester, 3-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methanesulphonylpyridin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(5-acetyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methoxycarbonyl-pyrazin-2-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(5-cyano-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b]-pyridine-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-thiazol-2-yl sulphanyl-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methyl sulphanyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-methyl-

thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(3-fluoro-phenylthio)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(pyridin-4-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)-benzamide, N-[3-hydroxymethyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy) benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-[5-methyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl] benzamide, 5-(hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methoxy-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1,2,5-thiadiazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyridazin-3-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(3-isopropyl-[1,2,4]-triazol-5-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, N-(4-cyano-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methyl-isothiazol-3-yl) benzamide, 5-(3-hydroxy-cyclopentyl oxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methoxy-thiazol-2-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1H-[1,2,3] triazol-4-yl) benzamide, N-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thieno [3,2-d] thiazol-2-yl) benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-

ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-cyano-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-ethylsulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-ethanesulphonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-isopropyl sulfonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxy-4-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-acetyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl sulphonyl) benzamide, N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-isopropoxy-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphonyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-cyclopropyl oxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-3-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy]propionic acid-tert-butyl ester, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl)-benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(tetrahydrofuran-3-yl) benzamide, N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-

1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy]propionic acid, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-fluoro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-chloro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl) benzamide, 3-(4-dimethyl sulphamoyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(3-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-isopropyl sulfonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(3-chloro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide, 2-[3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide and the like are nominated. Among these, for example 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-ethoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 5-cyclopentyl-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(2-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(3-methoxy-1-methyl-propoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(isoxazol-

3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 5-(2-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxymethyl-allyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide, 5-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(1-acetyl-piperidine-4-yloxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(4-methyl-thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenoxy] propionic acid, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-acetyl-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-cyclopentylloxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-(4-acetyl-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-([1,2,4] thiadiazol-5-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methoxycarbonyl-pyridin-2-yl)-benzamide, 6-[5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzoylamino]nicotinic acid, 5-(2-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-

(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-(2,5-dimethylthiazol-4-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methoxycarbonylamino methylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methyl carbonylamino methyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl aminomethyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-[4-(1-hydroxy-propyl)-phenoxy]-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 6-[3-isopropoxy-5-(thiazol-2-yl carbamoyl)-phenoxy]-nicotinic acid methyl ester, 3-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methanesulphonylpyridin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(5-acetyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methoxycarbonyl-pyrazin-2-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(5-cyano-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4]thiadiazol-2-ylsulphanyl)-N-thiazolo[5,4-b]pyridine-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methyl-[1,2,4]triazol-3-ylsulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-thiazol-2-yl sulphanyl-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methyl sulphanyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(3-fluoro-phenylthio)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(pyridin-4-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-benzamide, N-[3-hydroxymethyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy) benzamide, 5-(hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methoxy-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-

(1,2,5-thiadiazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(3-isopropyl-[1,2,4]-triazol-5-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, N-(4-cyano-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methyl-isothiazol-3-yl) benzamide, 5-(3-hydroxy-cyclopentyl oxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methoxy-thiazol-2-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1H-[1,2,3] triazol-4-yl) benzamide, N-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thieno[3,2-d]thiazol-2-yl) benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-cyano-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-ethylsulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-ethanesulphonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-isopropyl sulfonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxy-4-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 3-(4-acetyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-isopropoxy-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-

methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-3-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl)-benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(tetrahydrofuran-3-yl) benzamide, N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-fluoro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-chloro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl) benzamide, 3-(4-dimethyl sulphamoyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(3-chloro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide and the like are preferred. Among these, for example, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-

methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(2-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(3-methoxy-1-methyl-propoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide, 5-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-acetylamino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-cyclopentyl oxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-(4-acetyl-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-([1,2,4] thiadiazol-5-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, 6-[5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzoylamino] nicotinic acid, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-

3-yl-oxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-(2,5-dimethyl thiazol-4-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 3-(5-acetyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b]-pyridine-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-thiazol-2-yl sulphanyl-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(3-fluoro-phenylthio)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(pyridin-4-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)-benzamide, 5-(hydroxy-1-methylethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methoxy-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(3-isopropyl [1,2,4]-triazol-5-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide; N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-ethylsulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-ethanesulphonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-isopropyl sulfonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxy-4-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 3-(4-acetyl phenoxy)-5-(2-

hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-isopropoxy-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-3-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl)-benzamide, N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide 5-(2-fluoro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl) benzamide, 3-(4-dimethyl sulphamoyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(3-chloro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide and the like are more preferred, and moreover for example, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-

propoxy)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-cyclopentyloxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-([1,2,4] thiadiazol-5-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-(2,5-dimethyl thiazol-4-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b]-pyridine-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, the compound which is 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl one ethoxy)-3-(6-methanesulphonylpyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethanesulphonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide and the like are particularly preferred.

Moreover, the heteroaryl carbamoyl benzene derivatives in accordance with this invention can exist as pharmacologically acceptable salt. As the aforesaid salt, acid addition salt or base addition salt is nominated.

As for the compound in accordance with this invention, there are case that stereoisomers such as optical isomers, diastereoisomers, geometric isomers or the like or tautomer are present due to the forms of substituents thereof. Needless to say that these isomers are all included in the compounds in accordance with this invention. Needless to say that arbitrary mixture of isomers thereof is also included by the compound in accordance with this invention.

Because the compound of this invention have glucokinase activation action, it is useful as therapeutic drug and/or prevnetive drug of diabetes cases, moreover, as therapeutic drug and/or prevnetive drug of diabetic complications.

Wherein, diabetic complications are diseases that develop as a result of diabetes mellitus, and as said diabetic complications, for example diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neurosis, diabetic arteriosclerosis and the like are nominated.

The compound in accordance with this invention can be applited to either type of diabetes mellitus of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

Moreover, the insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is considered mainly as adult onset wherein the onset is cuased by addition of insulin resistance due to obesity to the predisposition of hereditary low insulin secretion and insulin resistance inskeletal muscle. Moreover, as for the aforesaid insulin-dependent diabetes mellitus, classifications of type I and type II have been proposed by predisposition thereof.

The compound in accordance with this invention is considered to be useful in type II diabetes mellitus in which the satisfactory lowering of blood glucose level was not thought to be possible with prior art diabetes mellitus drug, in addition to type I insulin-dependent diabetes mellitus.

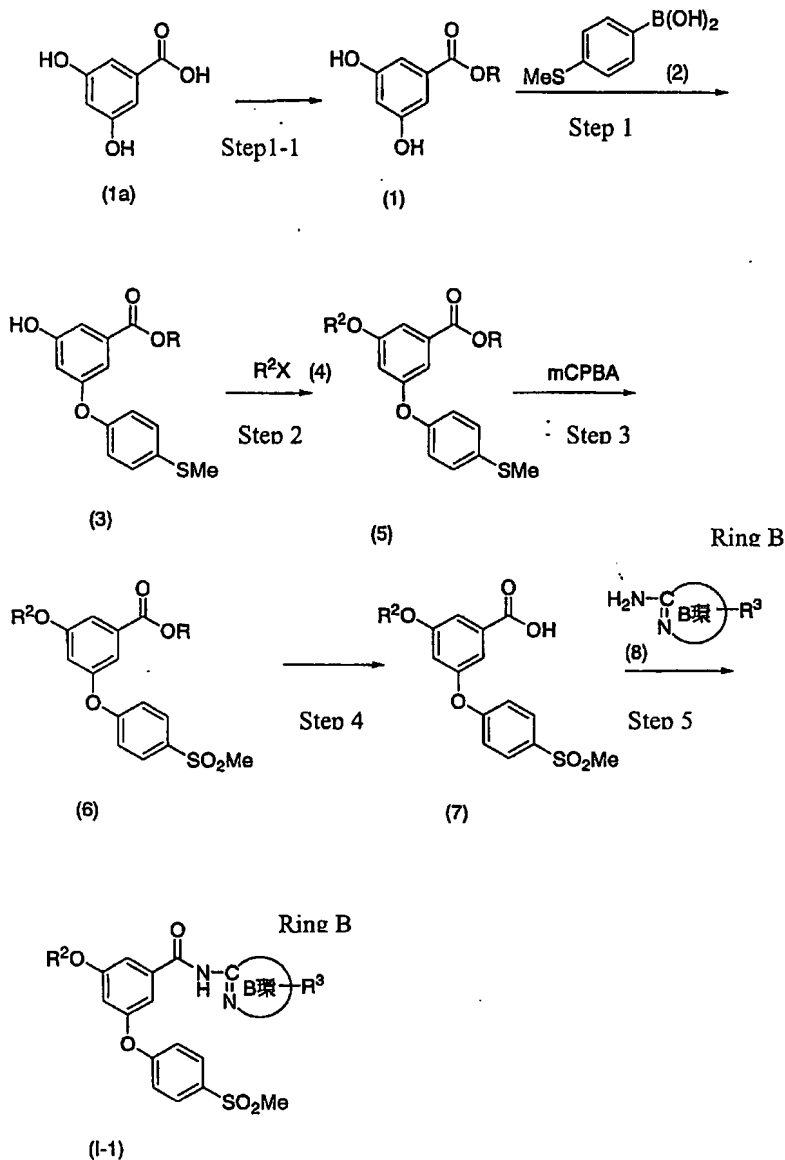
Moreover, in type II diabetes mellitus, the level of postprandial hyperglycemia is maintained over a long period compared to healthy person. However, the compound in accordance with this invention is useful for this type II diabetes mellitus.

Conditions for Carrying Out This Invention

Below, a process for the production of the compound in accordance with this invention is described.

The compound in accordance with this invention (I) can be readily produced by using well known reaction means or by according to itself well-known method. Moreover, as for the compound in accordance with this invention (I) can be produced not only by a synthesis method in ordinary liquid phase, but also by processed using solid phase for example combinatorial synthesis method, parallel synthesis method or the like which have been developed remarkably in recent years.

The compound in accordance with this invention can be produced preferably using for example following process.



(wherein, R denotes a lower alkyl group, and X denotes a halogen atom, and the other symbol have the same aforesaid definition).

(Step 1-1).

This step comprises a process to produce compound (1) by introducing protecting group to the carboxyl group having 3,5-dihydroxybenzoic acid (1a). The protecting group R of the carboxyl group

having compound (1) may be any species as long as it acts as protecting group of carboxyl group in Steps 1-3 and can be readily eliminated in Step 4, and for example lower alkyl group having branched or straight chain such as methyl group, ethyl group, tert-butyl group and the like, halogenated lower alkyl group such as 2-ethyl iodide group, 2,2,2-trichloroethyl group and the like, lower alkenyl group such as allyl group, 2-propenyl group, 2-methyl-2-propenyl group and the like, aralkyl group such as benzyl group, PMB group or the like are nominated.

Such introduction and removal process of protecting group R of carboxyl group can be carried out by a process described in literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Compound (1) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallization, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 1)

This step comprises a process to produce 5-hydroxy-3-(4-methylthio phenoxy) benzoate (3) by reacting compound (1) and p-methylthio phenyl boric acid (2) in the presence of copper acetate and base.

The quantity of p-methylthio phenyl boric acid (2) is usually 1-10 equivalents, preferably 1-2.5 equivalents per 1 equivalent of compound (1).

It is possible to use copper nitrate other than copper acetate, but copper acetate is more preferred.

The quantity used of copper acetate or copper nitrate is usually 0.1-5 equivalents, preferably 1-1.5 equivalents.

As the base used, for example triethylamine, diisopropyl ethylamine and the like are nominated, and among these, triethylamine is preferred.

The quantity used of base is usually 0-10 equivalents, preferably 4-6 equivalents.

The reaction temperature is usually 0°C to reflux temperature of reaction solvent, preferably 15-30°C.

The reaction time in this step is usually 2-48 hours, preferably 12 hours.

Reaction solvent used in this step may be any solvent as long as it does not interfere with the reaction, and for example methylene chloride, acetonitrile, toluene and the like are nominated, among these, dichloromethane is preferred.

Compound (3) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 2)

This step comprises a process to produce compound (5) by reacting compound (3) obtained in the said step 1 and alkyl halide (4) in the presence of base.

As used compound (4), any compound may be used as long as the one producing compound (5) by progressing reaction in this step without interference, and for example ethyl iodide, 2-propyl bromide, cyclopentyl bromide, 2-bromoethanol and the like are nominated, among these, for example, 2-propyl bromide, cyclopentyl bromide are preferred, and 2-propyl bromide is more preferred.

As the quantity used of compound (4), usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (3).

As the base used, for example potassium carbonate, diisopropylamine and the like are nominated, and among these, potassium carbonate is preferred.

The quantity used of base is usually 1-10 equivalents, preferably 1.5-3 equivalents.

The reaction temperature is usually 0°C to reflux temperature of reaction solvent, preferably 25-40°C.

The reaction time is usually 1-12 hours, preferably 4-8 hours.

The reaction solvent used in this step may be any solvent as long as the one which does not interfere with the reaction, and N,N-dimethylformamide is preferred. Compound (5) obtained in this way can be

isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 3).

This step comprises a process to produce compound (6) by reacting compound (5) obtained in the said step 2 and mCPBA.

Oxidation reaction used in this step can be carried out by a process described in literature (for example, Brown. D et al, Simple pyrimidines. X. The formation and reactivity of 2-, 4-, and 5-pyrimidinyl sulfones and sulfoxides, Journal of the Chemical Society (Section) C: Organic, vol 7, 1967, p568-572), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

The quantity of using mCPBA is usually 2-10 equivalents, preferably 3-4 equivalents per 1 equivalent of compound (5).

The reaction time is usually 10 minutes to 12 hours and preferably 30 minutes to 1 hour.

The reaction temperature is usually -78 - 15°C, preferably 0 - 10°C.

The reaction solvent used in this step may be any solvent as long as the one which does not interfere with the reaction, and for example methylene chloride, chloroform and the like are nominated, among these, chloroform is preferred.

Compound (6) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 4).

This step comprises a process to produce compound (7) by eliminated protecting group R of the carboxyl group include in compound (6) obtained in the said step 3.

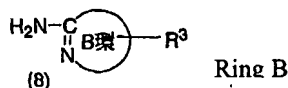
Removal process of protecting group R of carboxyl group can be carried out by a process described in aforesaid literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition,

John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Compound (7) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 5).

This step comprises a process to produce compound (1-1) in accordance with this invention by reacting amino compound represented by following formula (8)



(wherein, each symbol has the same aforesaid definition) with compound (7) obtained in the said step 4.

As for this reaction, ordinary amide formation reaction may be carried out by a process described in literature (Comprehensive Organic Synthesis, Vol 6, Pergamon Press Co. 1991 and the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods. In other words, it can be carried out by using well-known condensation agent for a person skilled in the art, or by the ester activation method, mixed acid anhydride method, acid chloride method, carbodiimide method and the like which can be used for a person skilled in the art.

As such amide forming reagent, for example thionyl chloride, oxalyl chloride, N,N-dicyclohexylcarbodiimide, 1-methyl-2-bromo pyridinium iodide, N,N'-carbonyldiimidazole, diphenyl phosphoryl chloride, diphenyl phosphoryl azide, N,N'-disuccinimidyl carbonate, N, N'-disuccinimidyl oxalato, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride, ethylchloroformate, chloroformic acid isobutyl ester or benzo tri azo-1-yl-oxy-tris (dimethylamino) phosphonium hexafluoro phosphate and the like are nominated, among these, for example thionyl chloride, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride, N,N-dicyclohexylcarbodiimide or benzo tri azo-1-yl-oxy-tris (dimethylamino) phosphonium hexafluoro phosphate and the like are ideal. Moreover, in amide forming reaction, base, condensation assistant may be used together with the aforesaid amide forming reagent.

As the base used, for example tertiary aliphatic amine such as trimethylamine, triethylamine, N,N-diisopropyl ethylamine, N-methylmorpholine, N-methylpyrrolidine, N-methylpiperidine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undeca-7-en (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0] nona-5-en (DBN) or the like, for example aromatic amine such as pyridine, 4-dimethylaminopyridine, picoline, lutidine, quinoline or in quinoline or the like are nominated, among these, for example tertiary aliphatic amine or the like is preferred, and in particular for example triethylamine, N,N-diisopropyl ethylamine or the like is ideal.

As the condensation assistant used, for example N-hydroxybenzotriazole hydrate, N-hydroxy succinimide, N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboximide or 3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazole and the like are nominated, among these, for example N-hydroxybenzotriazole or the like is ideal.

The quantity of used compound (8) differs depending on the species of the compound and solvent used and other reaction conditions, however, usually 0.1-10 equivalents, preferably 0.5-3 equivalents with respect to 1 equivalent of carboxylic acid derivative (7) or reactive derivative thereof.

The quantity of using amide forming reagent differs depending on the species of compound and solvent used and other reaction conditions, however, usually 1-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents with respect to 1 equivalent of carboxylic acid derivative (7) or reactive derivative thereof.

The quantity of using condensation assistant differs depending on the species of compound and solvent used and other reaction conditions, however, usually 1-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents with respect to 1 equivalent of carboxylic acid derivative (7) or reactive derivative thereof.

The quantity of base used differs depending on the species of compound and solvent used and other reaction conditions, however, usually 1-10 equivalents, preferably 1-5 equivalents.

As the reaction solvent used in this step, for example inert solvent is nominated, and it is not restricted in particular so long as not to cause hindrance in the reaction, however, in an embodiment, for example methylene chloride, chloroform, 1,2-dichloroethane, N,N-dimethylformamide, ethyl acetate ester, methyl acetate, acetonitrile, benzene, xylene, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane or a mixed solvent thereof is nominated, and from the point of ideal reaction temperature security, for example methylene chloride, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, N,N-dimethylformamide and the like are preferred.

Usually reaction temperature in this step is -78°C to boiling point of solvent temperatures, preferably $0-30^{\circ}\text{C}$.

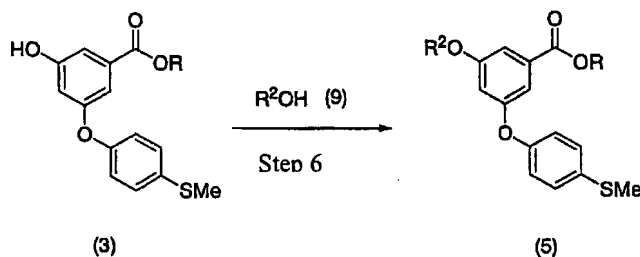
The reaction time in this step is usually 0.5-96 hours, preferably 3-24 hours.

Base, amide formation reagent, condensation assistant used in this step can be used by combining one species of more.

When substituent R3 on B ring of compound (1-1) produced in this step is having protecting group, it is possible to be eliminated the aforesaid protecting group in accordance with requirements. The aforesaid elimination of protecting groups can be carried out by a process described in literature (Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

The compound (1-1) obtained in this way in accordance with this invention can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, crystallisation, solvent extraction, reprecipitation, chromatography and the like.

Moreover, compound (5) produced in the said step 3 can be produced also by the following process.



(wherein, each symbol has the same the aforesaid definitions).

(Step 6).

This step comprises a process to produce compound (5) by reacting compound (3) produced in the said step 1 and alcohol compound (9).

This reaction is so-called Mitsunobu Reaction, and can be carried out by a process described in

literature (for example The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products, Synthesis, Vol 1, 1981, pl-28, written by Mitsunobu. O), a method in accordance with it or combining these and conventional method in the presence of the phosphine compound and azo compound.

The quantity of alcohol compound (9) used in this step is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (3).

As the phosphine compound used in this step, usually for example triphenylphosphine, triethylphosphine and the like are nominated.

Usually the quantity of the phosphine compound used is 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (3).

As the azo compound used, for example diethylazo dicarboxylate, diisopropyl azo dicarboxylate and the like are nominated.

The quantity of using azo compound is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (3).

The reaction time in this step is usually 1-48 hours, preferably 4-12 hours.

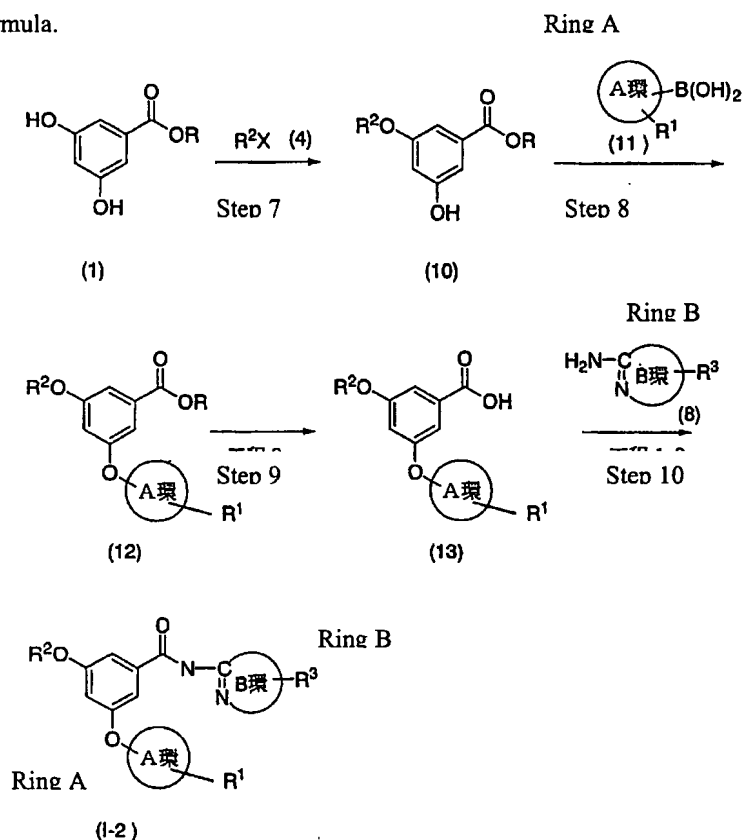
Reaction temperature in this step is usually 0°C to reflux temperature of reaction solvent, preferably 15-30°C.

As the reaction solvent used in this step, it is not restricted in particular so long as the one which does not hinder the reaction. However, in an embodiment, for example tetrahydrofuran, toluene and the like are nominated.

The compound (1-1) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

Moreover, the compound (1-2) in accordance with this invention can be produced also by a process of

following formula.



(wherein, each symbol has the same the aforesaid definitions).

(Step 7).

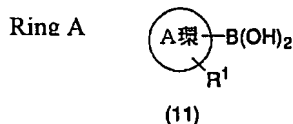
This step comprises a process to produce compound (10) by reacting compound (1) obtained in the said step and compound (4).

This reaction may be carried out by the same process of the said step 2.

As the reaction conditions such as Equivalent quantity of halogen alkyl compound (4) with respect to compound (1), reaction temperature, reaction time or the like, the reaction can be carried out by the method of aforesaid 2, or a method in accordance with this or in combination of these and conventional methods.

(Step 8).

This step is a process to produce compound (12) by reacting compound (10) obtained in the said step 7 and a boric acid derivative represented by following formula (II)



(wherein, each symbol has the same the aforesaid definitions).

When a protecting group is required in R1, necessary protecting group corresponding to the kind of R1 can be introduced. The said protecting group of R1 can be any group as long as the group acts as the protecting group of R1 in steps 8-10, thereafter can be easily eliminated and the compound (1-2) in accordance with this invention can be obtained.

The introduction and emilation methods of protecting group of said R1 can be carried out by processes in accordance with literature (for example Protective Groups In Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991 year, or the like), processes in accordance with these or combining these and conventional methods.

Moreover, R1 can be formed by converting substituent R11 on A ring.

The conversion from substituent R11 on A ring to R1 can be carried out by processes in accordance with literature (for example Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 6, Pergamon PressCo, 1991, Comprehensive Organic Transformations, Richard L. et al., VCH Publishers Co, 1988 year, or the like); processes in accordance with these or combining these and conventional methods.

As R11, for example formyl group, halogen atom, alkoxycarbonyl group and the like are nominated.

When R11 is for example formyl group, it can be converted to hydroxymethyl group by reducing the formyl group. As the conversion reaction from formyl group to hydroxymethyl group, a comp having hydroxymethyl group as R1 can be produced by reacting the compound having formyl group and sodium borohydride.

Moreover, the compound having hydroxymethyl group as R1 can be converted into aminomethyl group by azide formation and subsequent reductive reaction.

Moreover, as the conversion reaction from alkoxycarbonyl group to alkylcarbamoyl group, the compound having alkoxycarbonyl group is hydrolysed and thereafter is subjected to amide formation with alkylamine, and thereby the compound having alkylcarbamoyl group as R1 can be produced.

As boric acid derivative represented by the aforesaid formula (II), for example 4-bromo-phenyl boric acid, 4-fluoro-phenyl boric acid, 4-methyl-phenyl boric acid, 4-methoxy-phenyl boric acid, 4-trifluoromethyl-phenyl boric acid, 4-hydroxymethyl-phenyl boric acid, 4-acetyl-phenyl boric acid, 4-cyano-phenyl boric acid, 4-methoxycarbonyl-phenyl boric acid, 4-carboxy-phenyl boric acid, 4-formyl-phenyl boric acid, 4-aminomethyl-phenyl boric acid, 4-carbamoyl-phenyl boric acid and the like are nominated.

When phenyl boric acid derivative represented by the aforesaid formula (II) is having R11 on A ring as substituent, R11 is optionally having a protecting group.

As far as introduction process of the said protecting group is concerned, a process in accordance with literature (Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition, written by T.W. Green, John Wiley & Sons Co., 1991 or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional method can be carried out.

The compound obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 9)

This step comprises a process to eliminate protecting group R of the carboxyl group contained in compound (12) obtained in the said step 8. This step can be carried out by the same reaction conditions of the said step 4, using a process in accordance with aforesaid literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, written by T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Compound (13) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being

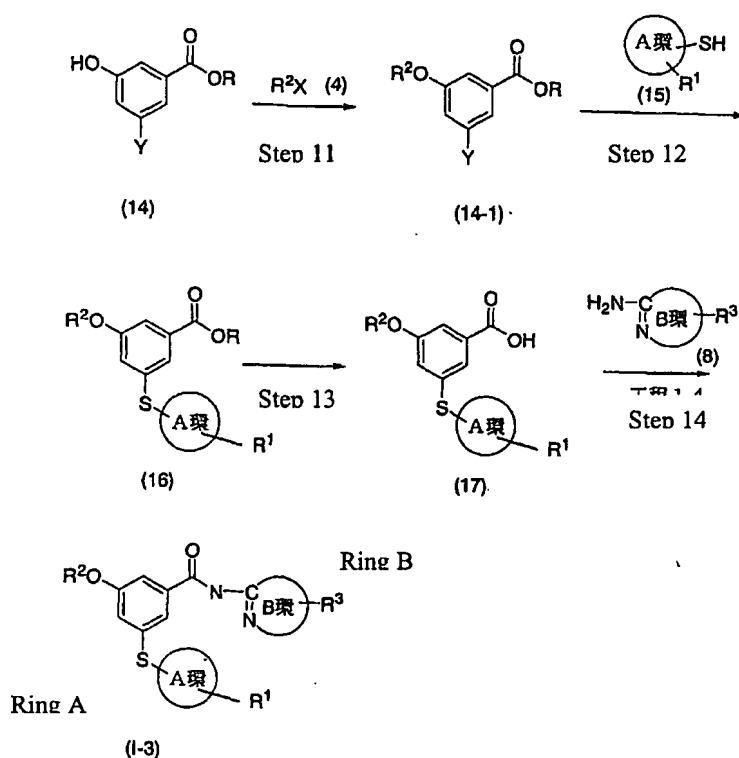
isolated and purified.

(step 10)

This step comprises a process to produce the compound (I-2) in accordance with this invention by reacting compound (13) obtained in the said step 9 and amino compound (8). This reaction can be carried out by the same reaction conditions of the said step 5.

The compound (I-2) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like.

The compound (I-3) in accordance with this invention can be produced also by the following process.



(wherein, Y denotes a halogen atom, and the other symbol have the same aforesaid definition).

(Step 11)

This step comprises a process to produce the compound (14-1) by reacting compound (14) and the said compound (4). In this step, reaction conditions such as equivalent quantity, reaction temperature, reaction solvent or the like of used compound (4) with respect to 1 equivalent of phenol derivative (14) is the same as in aforesaid step 7.

The compound obtained in this way (14-1) can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 12)

This step comprises a process to produce compound by reacting compound (14-1) obtained in the said step 11 and compound (15).

This reaction can be carried out by reacting compound (14-1) and mercapto derivative (15) in the presence of base, hydroquinone and copper bromide.

As the base uses in this reaction, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydride and the like are nominated, among these, potassium carbonate, sodium hydride are preferred.

The quantity of base used in this step is usually 0.5-20 equivalents, preferably 3-10 equivalent with respect to 1 equivalent of compound (14-1).

The quantity of hydroquinone used in this step is usually 0.1-10 equivalents, preferably 0.2-1.5 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (14-1).

The quantity of copper bromide used in this step is usually 0.1-10 equivalents, preferably 0.2-2 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (14-1).

The reaction temperature is usually 25°C to reflux temperature of reaction solvent, and preferably 50°C to reflux temperature of reaction solvent.

The reaction time is usually 10 minutes-24 hours, preferably 15 minutes-3 hours.

As the reaction solvent used in this step is not restricted in particular so long as the reaction is not

hindered, however, in an embodiment, for example N,N-dimethylformamide is preferred.

Compound (16) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 13)

This step comprises a process to produce compound (17) by eliminating protecting group of the carboxyl group contained in compound (16) obtained in the said step 12.

This step can be carried out using the same process of the said step 4 or 9 by a process in accordance with literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, written by T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Compound (17) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

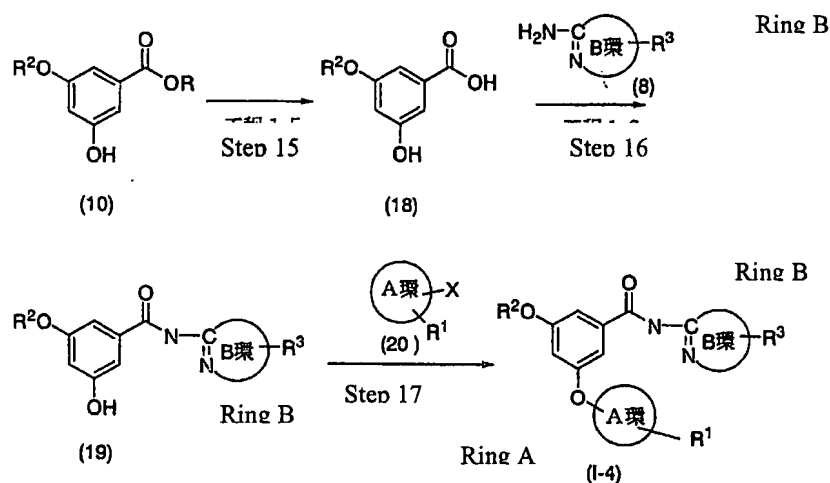
(Step 14)

This step comprises a process to produce the compound in accordance with this invention (I-3) by reacting compound (17) obtained in the said step 13 and compound (8).

This reaction is an amide bond forming reaction, and reaction conditions such as reaction temperature, reaction solvent or the like is the same as in the said step 5 or 10.

The compound (I-3) in accordance with this invention obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like.

Moreover, the compound (I-4) in accordance with this invention can be produced also by the following process.



(wherein, each symbol has the same the aforesaid definition).

(Step 15)

This step comprises a process to eliminate a protecting group of the carboxyl group contained in compound (10) obtained in the said step 7.

This step can be carried out by the same reaction conditions of the said step 4 by a process in accordance with aforesaid literature (for example *Protective Groups in Organic Synthesis*, written by T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

The compound obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 16)

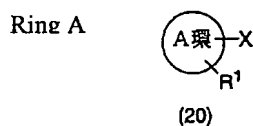
This step comprises a process to produce compound (19) by reacting compound (18) obtained in the said step 15 and compound (8). This reaction is an amide bond forming reaction and can be carried out in the same reaction conditions such as reaction temperature, reaction solvent or the like in the said step 5 or 10.

Compound (19) in accordance with this invention obtained in this way can be isolated and purified

using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 17)

This step comprises a process to produce the compound (I-4) in accordance with this invention by reacting compound (19) obtained in the said step 16 and halogen compound represented by following formula (20)



(wherein, A ring denotes pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring or pyridazine ring, and each symbol has the same aforesaid definitions) in the presence of base.

The quantity of halogen compound (20) used in this step is usually 0.5-10 equivalents, more preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (19).

As the base used in this reaction, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydride and the like are nominated, among these, potassium carbonate is preferred.

The quantity of base used in this step is usually 0.5-20 equivalents, preferably 1-10 equivalent per 1 equivalent of compound (19).

The reaction temperature is usually 25°C to reflux temperature of reaction solvent, and preferably 50°C to reflux temperature of reaction solvent.

The reaction time is usually one hour to 48 hours and preferably one hour to 24 hours.

As the reaction solvent used in this step, it is not restricted in particular so long as no hindrance in reaction. However, in an embodiment, for example N,N-dimethylformamide is preferred.

In a case to require a protecting group in R1, it is possible to introduce necessary protecting group corresponding to the type of R1.

Protecting group of said R1 may be any group so long as to act as protecting group of R1 in step 17 and thereafter said protecting group is readily eliminated.

Introduction and removal process of protecting group of R1 can be carried out by process in accordance with literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, written by T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Moreover, R1 can be formed by transforming substituent R11 on A ring.

Conversion from substituent R11 on A ring to R1 can be carried out by process in accordance with literature (for example Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 6, Pergamon Press Co, 1991, Comprehensive Organic Transformation, written by Richard L. et al., VCH Publishers Co., 1998 or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

As R11, for example halogen atom, alkoxycarbonyl group and the like are nominated.

When R11 is for example alkoxycarbonyl group, it can be converted to hydroxymethyl group by reducing alkoxycarbonyl group.

As for the transformation from alkoxycarbonyl group to hydroxymethyl group, the compound having hydroxymethyl group can be produced as R1 by reacting the compound having alkoxycarbonyl group and lithium aluminium hydride.

Moreover, it is possible to transform the compound having hydroxymethyl group as R1 into aminomethyl group by azide formation and subsequent reductive reaction.

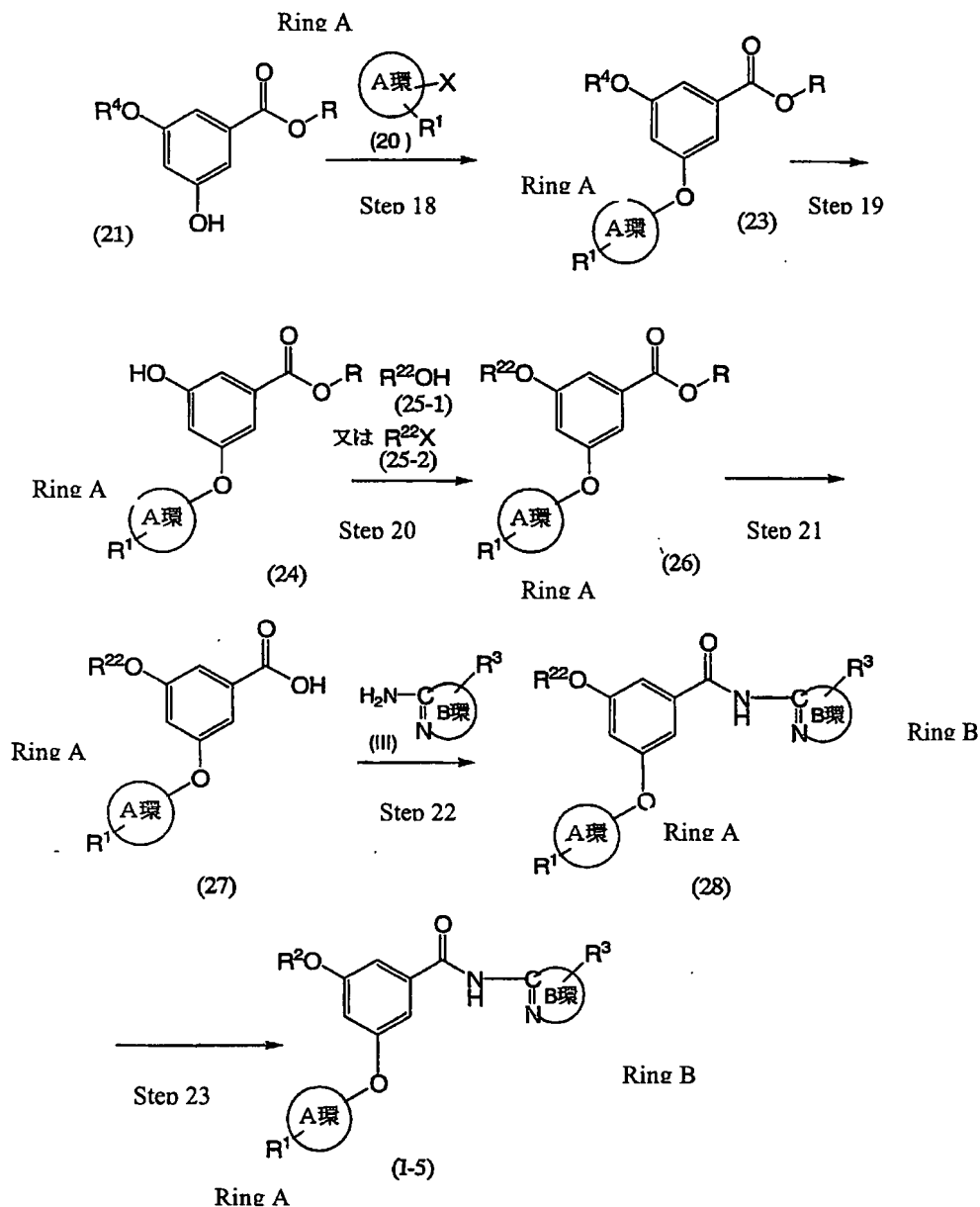
When halogen compound (20) represented by the aforesaid formula is having R11 on A ring as substituent, R11 is optionally having a protecting group.

Introduction process of the said protecting group can be carried out by process in accordance with literature (Protective Groups In Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

The compound (I-4) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and

refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like.

The compound in accordance with this invention (I-5) can be produced by the following process.

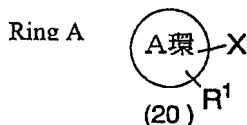


(wherein, R22 denotes R2 optionally having a protecting group, and each symbol has the same

aforesaid definitions).

(Step 18)

This step comprises a process to produce compound (23) by reacting the compound (21) and halogen compound represented by aforesaid formula (20)



(wherein, R₄ denotes a protecting group of hydroxy group, and each symbol has the same aforesaid definitions) in the presence of a base.

Introduction of protecting group R₄ of the hydroxy group contained in compound (21) used in this step can be carried out by a literature described above (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

This step can be carried out by the same process of the said step 17, a process in accordance with it or a process combining these and the conventional method.

In a further embodiment as R₄, for example, methoxy methyl group, benzyl group, 4-methoxy-benzyl group, 2-(trimethylsilyl) ethoxymethyl group, tert-butyldimethylsilyl group, tert-butyl carbonyl group and the like are nominated.

The quantity of used compound (20) differs depending on the species of compound and solvent, and other reaction conditions, however, usually 0.1-20 equivalents, preferably 0.5-5 equivalents per 1 equivalent of compound (21).

The quantity of base used differs depending on the species of compound and solvent, and other reaction conditions, however, usually 0.1-20 equivalents, preferably 0.5-5 equivalents.

As the base used, any kind of one may be used so long as producing compound (23) in reaction of compound (20) and compound (21) in this step, but for example cesium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, potassium phosphate, potassium acetate, potassium-tert butyrate, triethylamine and the like are nominated.

As the reaction solvent used, inert solvent is nominated, and it is not restricted in particular so long as the reaction is not hindered. However, in an embodiment, for example, pyridine, toluene, 1,4-dioxane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, 1-methyl-2-pyrrolidinone and the like are nominated.

In this step, copper oxide (I), copper oxide (II) or copper chloride (I) may be copresented in the reaction system.

Moreover, in this step, ligand for example palladium salt such as palladium acetate (II) or palladium chloride (II) or the like and 2-(di-tert-butylphosphino) biphenyl or triphenyl phosphine and the like may be copresented in the reaction system.

Moreover, in this step, silver carbonate, silver acetate, silver oxide or trifluoroacetic acid silver may be copresented in the reaction system.

Reaction temperature is usually 0°C to reflux temperature of reaction solvent, preferably room temperature to 150°C in this step.

The reaction time in this step is usually 0.1 hour to 72 hours, preferably 30 minutes to 5 hours.

Compound (23) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 19)

This step comprises a process to produce compound (24) by eliminating protecting group of hydroxy group of compound (23) obtained in the said step 18.

Elimination of protecting groups in this step can be carried out by a process in accordance with literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional method, and when R₄ is methoxy methyl group, said elimination of protecting groups can be carried out by, for example, using trifluoroacetic acid (TFA), hydrochloric acid.

When TFA is used to eliminate R4, the quantity of TFA is usually 0.5-1000 equivalents, preferably 1-100 equivalents.

When hydrochloric acid is used to eliminate R4, the quantity of hydrochloric acid is usually 0.5-1000 equivalents, preferably 1-100 equivalents.

Reaction solvent used in this step is not restricted in particular so long as the reaction is not hindered. However, for example methylene chloride, chloroform, methanol, 1,4-dioxane and the like are nominated.

Usually the reaction temperature is 0°C to the reflux temperature of the solvent, preferably room temperature to reflux temperature of reaction solvent.

The reaction time is usually 0.1 hour-72 hours, preferably 30 minutes-12 hours.

Compound (24) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 20)

This step comprises a process to produce compound (26) by reacting compound (24) obtained in aforesaid step and the compound (25-1) or (25-2).

The reaction of compound (24) and compound (25-1) is so-called Mitsunobu Reaction, and it can be carried out by process in accordance with literature (written by Mitsunobu O, The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products, Synthesis, Vol. 1, 1981, p1-28), a method in accordance with it or combining these and conventional method in the presence of the phosphine compound and azo compound.

The quantity of alcohol compound (25-1) used in this step is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (24). As the phosphine compound used in this step, usually for example triphenylphosphine, triethylphosphine and the like are nominated.

Usually the quantity of the using phosphine compound is 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (24).

As the azo compound used, for example diethylazo dicarboxylate, diisopropyl azo dicarboxylate and the like are nominated.

The quantity of using azo compound is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (24).

The reaction time in this step is usually 1-48 hours, preferably 4-12 hours.

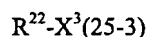
Reaction temperature in this step is usually 0°C to reflux temperature of reaction solvent, preferably 15-30°C.

As the reaction solvent used in this step, it is not restricted in particular so long as the reaction is not hindered. However, in an embodiment, for example tetrahydrofuran, toluene and the like are nominated.

Moreover, the reaction of compound (24) and compound (25-2) can be carried out by the same process as in the aforesaid step 2.

Reaction conditions such as equivalent quantity of halogen compound (25-2) with respect to compound (24), reaction temperature, reaction time or the like can be carried out by the same conditions as in aforesaid 2, a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Furthermore, compound (26) can be produced by reacting the compound (24) and compound represented by formula (25-3)



(wherein, R²² denotes R² optionally having a protecting group, and X³ denotes leaving group such as mesylate or tosylate or the like).

Reaction conditions such as equivalent quantity of the compound (25-3) with respect to the compound (24), reaction temperature, reaction time or the like can be carried out by the same conditions as in aforesaid 2, a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Compound (26) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 21)

This step comprises a process to produce compound (27) by eliminating protecting group R of the carboxyl group contained in compound (26) obtained in the said step.

This step can be carried out by the same reaction conditions of the said step 4 by a process in accordance with aforesaid literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, and the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Compound (27) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 22)

This step comprises a process to produce compound (28) by reacting compound (27) obtained in the said step and amino compound (III).

This reaction is an amide bond forming reaction, and it can be carried out in the same reaction conditions such as reaction temperature, reaction solvent or the like as in the said step 5, 10.

Compound (28) in accordance with this invention obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like.

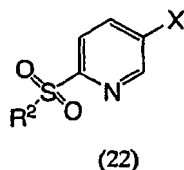
When R²² of compound (28) is not having protecting group, compound (28) is equivalent to the compound in accordance with this invention.

Moreover, when protecting group is contained in R²² and/or R³ of compound (28), the compound in accordance with this invention (1-5) is possible to produce by eliminating the protecting group.

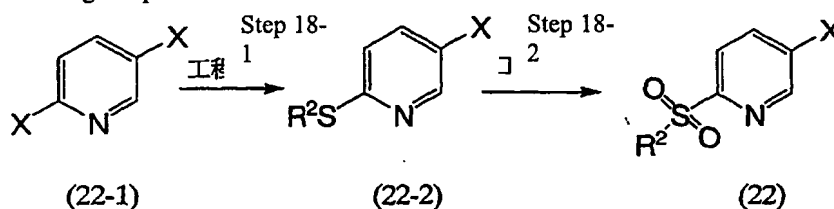
Elimination of protecting groups can be carried out by a process in accordance with literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, and the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

For example, in a case that protecting group is required, when having hydroxy group as substituent on R², as protecting group of hydroxy group, for example, tert-butyldimethylsilyl group and the like are nominated, and as said elimination of protecting groups, hydrochloric acid, trifluoroacetic acid, sodium hydroxide, tetrabutyl ammonium fluoride and the like are nominated.

Moreover, as one of compound (20) used in step 18, for example, the compound represented by following formula (22)



(wherein, each symbol has the same the aforesaid definition) is nominated, and the said compound can be produced using the process shown as follows.



(each symbol is same as in the aforesaid definition).

(Step 18-1)

This step comprises a process to produce alkyl sulphonyl pyridines (22-2) by reacting dihalo pyridine compound (22-1) and sodium thio alkoxide.

As the dihalo pyridine used in this step, in an embodiment, for example, 2,5-dibromo pyridine, 2,5-dichloropyridine, 2,5-diiodo pyridine, 5-bromo-2-chloropyridine, 2-chloro-5-iodopyridine, 5-bromo-2-fluoropyridine and the like are nominated.

Usually sodium thio alkoxide used in this step is usually 0.1-3 equivalents, preferably 1-2 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (22-1).

As the sodium thio alkoxide used, in an embodiment, for example, sodium thio methoxide, sodium thio ethoxide and the like are nominated.

As the solvent used in this step, for example inert solvent is nominated, and it is not restricted in particular so long as reaction is not hindered. However, in an embodiment, for example N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1-methyl-2-pyrrolidinone, water and the like are nominated.

The reaction time of this step is usually 30 minutes to 72 hours and preferably one hour to 12 hours.

The compound (22-2) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 18-2)

This step comprises a process to produce compound (22) by reacting compound (22-2) obtained in the said step 18-1 and mCPBA.

Oxidation reaction which is used in this step can be carried out by the same method as in step 3, a method in accordance with it or a process combining of these and the conventional method.

Also, as for the quantity of mCPBA, reaction temperature, the reaction time, the reaction solvent used in this step, it is possible to use the same method as in step 3 or the process in accordance with this.

Furthermore, as the oxidant used in this step, hydrogen peroxide water, sodium tungstate, sodium hypochlorite and the like are nominated.

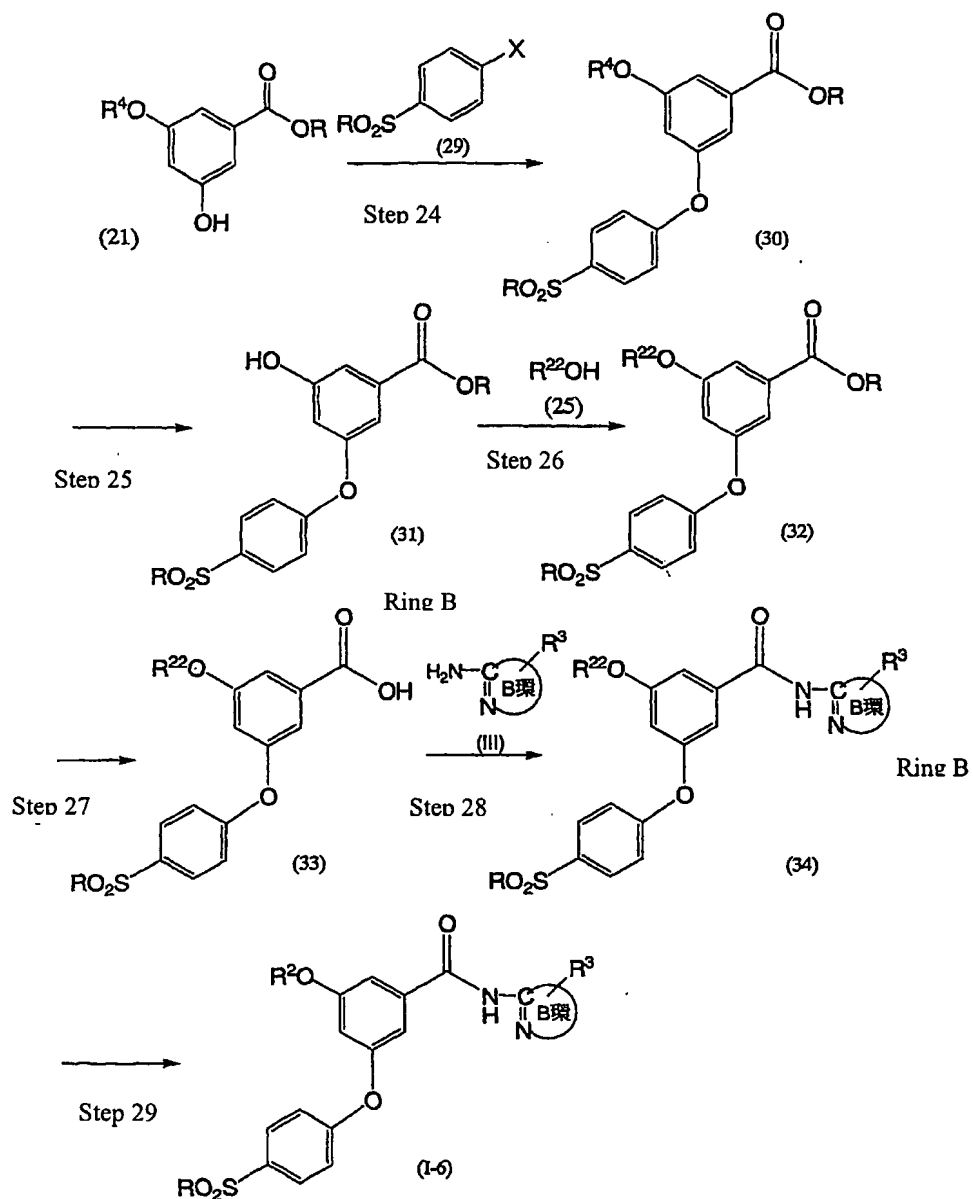
As the quantity of oxidant used in this step, usually it is 0.1-10 equivalents, preferably 1-5 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (22-2).

As the solvent used in this step, there is no restrictions in particular so long as the reaction is not hindered, however, in an embodiment, acetonitrile, ethanol, methanol and the like are nominated.

Compound (22) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and

refinement means, for example concentration, vacuum concentration, crystallisation, solvent extraction, reprecipitation, chromatography and the like.

The compound in accordance with this invention (1-6) can be produced also by the following process.



(wherein, each symbol has the same the aforesaid definition).

(Step 24)

This step is a process to produce compound (30) by reacting compound (21) and compound (29) in the presence of base.

As X which contained in compound (29) used in this step, among halogen atom of the said definition, in a further embodiment, for example bromine atom and iodine atom are preferred.

As the R which contained in compound (29) used in this step, among lower alkyl group of the said definition, it is preferably in a further embodiment, for example methyl group of ethyl group, propyl group, isopropyl group and the like.

As the base used in this step, potassium phosphate, potassium acetate, potassium-tert butyrate, triethylamine and the like are nominated.

The quantity of base used in this step is usually 0.01-10 equivalents, preferably 0.1-2 equivalents per 1 equivalent of compound (21).

Moreover, in this step, ligand for example palladium salt such as palladium acetate (II), palladium chloride (II) or the like and 2-(di-tert-butylphosphino) biphenyl or triphenyl phosphine and the like may be copresented in the reaction system.

The quantity of palladium salt used in this step is usually 0.01-10 equivalents, preferably 0.1-2 equivalents per 1 equivalent of compound (21).

The quantity of ligand used in this step is usually 0.1-10 equivalents, preferably 0.5-2 equivalents with respect to compound (21).

Usually the reaction temperature is room temperature to reflux temperature of reaction solvent and preferably 50°C to reflux temperature of reaction solvent.

The reaction solvent may be used any solvent so long as the one no hindrance for the reaction, but for example, toluene, 1,4-dioxane, N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1-methyl-2-pyrrolidinone and the like are nominated.

The reaction time is usually 30 minutes to 72 hours and preferably one hour to 12 hours.

Compound (30) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 25)

This step comprises a process to produce compound (31) by eliminating the R4 which is a protecting group of hydroxy group of compound (30) obtained in the said step 24.

Elimination reaction of hydroxy group of (30) can be carried out by a process in accordance with the aforesaid literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, and the like), a method in accordance with it or combining these and conventional method, and it is produced using the same process of aforesaid step 19, a process in accordance with this or combining these and the conventional method.

Compound (31) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 26)

This step comprises a process to produce compound (32) by reacting compound (31) obtained in the said step 25 and R22OH.

The reaction which is used in this step is so-called Mitsunobu Reaction, and can be carried out by a process in accordance with aforesaid literature (for example written by Mitsunobu O., The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products, Synthesis, Vol 1, 1981, p1-28), a method in accordance with it or combining these and conventional method in the presence of the phosphine compound and azo compound.

The quantity of alcohol compound (25) used in this step is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (31).

As the phosphine compound used in this step, usually for example triphenylphosphine, triethylphosphine and the like are nominated.

Usually the quantity of the using phosphine compound is 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (31).

As the azo compound used, for example diethylazo dicarboxylate, diisopropyl azo dicarboxylate and the like are nominated.

The quantity of using azo compound is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents per 1 equivalent of compound (31).

The reaction time in this step is usually 1-48 hours, preferably 4-12 hours.

Reaction temperature in this step is usually 0°C to reflux temperature of reaction solvent, preferably 15-30°C.

As the reaction solvent used in this step, it is not restricted in particular as long as no hindrance in reaction. However, in an embodiment, for example tetrahydrofuran, toluene and the like are nominated.

Compound (32) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 27)

This step comprises a process to produce compound (33) by eliminating a protecting group of the carboxyl group of the aforesaid compound (32).

This step can be carried out by the same process of the said step the 21, a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Compound (33) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction,

crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

(Step 28)

This step comprises a process to produce compound (34) by reacting compound (33) obtained in the said step 27 and the compound represented by formula (III).

Reaction in this step is so-called amide bond forming reaction, and it can be carried out by the same process of the aforesaid step 22, a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

Compound (34) obtained in this way can be isolated and purified using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallisation, reprecipitation, chromatography and the like, or provided to the next step without being isolated and purified.

Moreover, in compound (34), when protecting group is not in R3 and/or R22, compound (34) is the compound in accordance with this invention.

(Step 29)

This step comprises a process to produce the compound (I-5) in accordance with this invention, when protecting group is presented in R3 and/or R22 of compound (34) obtained in the said step 28, by suitably eliminating protecting group.

The reaction in this step can be carried out by a process in accordance with the aforesaid literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, Second Edition, John Wiley & Sons Co, 1991, or the like), a method in accordance with it or combining these and conventional methods.

The compound (I-5) obtained in this way can be isolated and purified by using the well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, crystallisation, solvent extraction, reprecipitation, chromatography and the like.

Heteroaryl carbamoyl benzenes provided by this invention can be present as pharmacologically acceptable salt, and as for the aforesaid salt can be produced in accordance with conventional method using aforesaid formula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4), (I-5) and (I-6) included by compound (1) in accordance

with this invention.

In an embodiment, when the compound of aforesaid (I-1), (I-2), (I-3) (I-4), (I-5) and (I-6) has a basic group derived from, for example the amino group, pyridyl group or the like within the aforesaid molecule, it is possible to convert to corresponding pharmacologically acceptable salt by treating the aforesaid compound with acid.

As the aforesaid acid addition salt, the acid addition salt for example hydrogen halide acid salt such as hydrochloride, hydrofluoric acid salt, hydrobromic acid salt, hydroiodic acid salt or the like, inorganic salt such as nitrate, perchlorate, sulfate, phosphate, carbonate or the like, lower alkyl sulfonate such as methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, ethanesulfonic acid salt or the like, aryl sulfonate such as benzenesulphonate, p-toluenesulfonate or the like, organic salt such as fumarate, succinate, citrate, tartrate, oxalate, maleate or the like and organic acid of amino acid such as glutamic acid salt, aspartate or the like are nominated. Moreover, when the compound of this invention is having acidic group in the said group, for example when it has carboxyl groups, it is possible to convert to the corresponding pharmacologically acceptable salt by treating the aforesaid compound with base. As the aforesaid base addition salt, for example alkali metal salt such as sodium, potassium and the like, alkaline earth metal salt such as calcium, magnesium and the like, salt of organic base such as ammonium salt, guanidine, triethylamine, dicyclohexylamine and the like are nominated. Furthermore, the compound of this invention may be present as free compound or arbitrary hydrate or solvate of salts thereof.

In the production of agent for therapy or prevention of symptom or a disease related to type II diabetes mellitus or corresponding thereof, and the compound of formula (I) in accordance with this invention can be used in a combination of the compound of formula (I) and support material.

Of course the dose for therapy or prevention of the compound of formula (I) in accordance with this invention is altered by character of symptom to be treated, the specific compound and administration route to be selected.

Moreover, it is altered also by age, body weight and sensitivity of each patient. Generally dosage per day is about 0.001 mg to 100 mg per 1 kg in weight as the quantity of single administration or a plurality of administrations, and preferably it is about 0.01 mg to 50 mg, more preferably about 0.1 mg to 10 mg per 1 kg in weight. There is a case to be required to use the dose exceeding the range of these restriction.

As example of appropriate quantity of oral administration, as single or plurality of administrations of 2-4 times per day, it is at least 0.01 mg and at most 2.0 g. Preferably the range of dose is about 1.0 mg to about 200 mg in administration of once or twice a day. More preferably, the range of dose is about 10 mg to 100 mg in administration of once per day.

When intravenously administration or oral administration is used, typical administration range is about 0.001 mg to about 100 mg (preferably, about 0.01 mg to about 10 mg) of the compound of formula (I) per 1 kg in weight per day, and more preferably about 0.1 mg to 10 mg of the compound of formula (I) per 1 kg in body weight pre day.

As described above, medicinal composition includes the compound of formula (I) and pharmacologically acceptable carrier. The term "a composition" includes also active and inerts component constructed carrier (pharmacologically acceptable excipient) in addition to the one obtained by combining, complexing or agglomerating ny of 2 or more components directly or indirectly, the one obtained by the result of dissociation of one or more component or the one obtained by result of other type action or interaction between components.

A composition containing the compound of formula (I) in an effective quantity for therapy or prevention of type II diabetes mellitus or delaying onset thereof by combining with pharmacologically permitted carrier is preferred.

Any appropriate administration route can be used in order to administer the effective dose of the compound in accordance with this invention to mammal, in particularly human. For example, orally, rectum, locally, vein, eye, lung, nose or the like can be used. As example of administrative form, there are tablet, troche, powder, suspension, solution, encapsulated formulation, cream, aerosol or the like, and tablet for oral is preferred.

In preparation of a composition for oral, any medium can be used so long as an ordinary medium for drug, and for example water, glycol, oil, alcohol, flavor additive, preservative, coloring agent or the like. When liquid composition for oral is prepared, for example suspension, elixir agent and solution are nominated, and as carrier, for example, starch, sugar, microcrystalline cellulose, diluent, granulating agent, lubricant, binding agent, disintegrating agent or the like are nominated. When solid composition for oral is prepared, for example, powder, encapsulated formulation, tablet or the like are nominated, and among these, solid composition for oral is preferred.

From ease of administration, tablet and encapsulated formulation are the most useful oral administration forms. Tablet can be coated with normal aqueous or non-aqueous technique in accordance with requirements.

In addition to the aforesaid ordinary administrative form, the compound in accordance with formula (I) is possible to be administered with release regulation means and/or delivery apparatus in accordance with, for example U.S. patent number 3,845,770, 3,916,899, 3,536,809, 3,598,123, 3,630,200 and 4,008,719.

As for the medicinal composition in accordance with this invention which is suitable for oral administration, it is nominated encapsulated formulation, cashew agent or tablet including active ingredient in a fixed quantity determined beforehand respectively as powder or granule, or as water-soluble liquid, water insoluble liquid, emulsion of oil in water type or emulsion of water in oil type. It is possible that such composition is prepared using any kind of process in pharmaceuticals, and all processes are included a process to binding together active ingredient and carrier formed from one or more necessary component.

Generally composition is prepared by mixing thoroughly and also uniformly active ingredient and liquid carrier or solid carrier separated well or both of them, and thereafter, making product in suitable form in accordance with requirements. For example, tablet is prepared by compression and molding, together with one or more subcomponent in accordance with requirements. Compression tablet is prepared by compressing active ingredient in form such as powder, granule or the like freely with mixing with binding agent, lubricant, inert excipient, surface active agent or dispersant in accordance with requirements with a suitable machine. Formed tablet is prepared by forming mixture of the wet compound in powder form and diluent of inert liquid with a suitable machine.

Preferably each tablet includes active ingredient about 1 mg to 1 g, and each cashew agent or encapsulated formulation includes active ingredient about 1 mg to 500 mg.

Example of administrative form on drug of the compound of formula (I) is as follows.

Table 1

Suspension for injection (I.M.)

	mg/ml
Compound of formula (I)	10

Methyl cellulose	5.0
Tween 80	0.5
Benzyl alcohol	9.0
Benzalkonium chloride	1.0

It is made 1.0 ml by addition of water for injection.

Table 2Tablet

	mg/tablet
Compound of formula (I)	25
Methyl cellulose	415
Tween 80	14.0
Benzyl alcohol	43.5
Magnesium stearate	2.5
Total	500 mg

Table 3Encapsulated formulation

	mg/capsule
Compound of formula (I)	25
Lactose powder	573.5
Magnesium stearate	1.5
Total	600 mg

Table 4Aerosol

	per 1 container
Compound of formula (I)	24 mg
Lecithin, NF Liq. Conc.	1.2 mg
Trichlorofluoromethane, NF	4.025 mg
Dichlorodifluoromethane, NF	12.15 g

The compound of formula (I) can be used by combining other agents used for therapy / prevention / delay of the onset of type II diabetes mellitus in addition to the disease or symptoms related to type II diabetes mellitus. The said other agents can be administered separately or simultaneously with the compound of formula (I) in usually-used administration route and dose.

When the compound of formula (I) is simultaneously used with one or more agent, a medicinal composition containing the compound of formula (I) and these other agents is preferable. Accordingly,

the medicinal composition in accordance with this invention includes one or more other active ingredients in addition to the compound of formula (I). As example of active ingredient used by combining with the compound of formula (I), which may be administered separately or in a same medicinal composition, however, it is not restricted in following species.

- (a) bis-guanide (for example, buformin, metformin, phenformin),
- (b) PPAR agonist (for example, troglitazone, pioglitazone, nosiglitazone),
- (c) Insulin,
- (d) Somatostatin,
- (e) α -glucosidase inhibitor (for example, Voglibose, miglitol, acarbose) and
- (f) Insulin secretion promoter (for example, acetoexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibomuride, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone, glisoxepid, glyburide, glyhexamide, glypinamide, phenbutamide, tolazamide, tolbutamide, tolcyclamide, nateglinide, repaglinide).

Weight ratio of the compound of formula (I) with respect to the 2nd active ingredient is altered in range of wide restriction, and moreover, it depends on effective dose of each active ingredient. Accordingly for example, when PPAR agonist is used by combining with the compound of formula (I), weight ratio of the compound of formula (I) with respect to PPAR agonist is generally about 1000 : 1-1 : 1000, and preferably about 200 : 1-1 : 200. Combination of the compound of formula (I) and other active ingredient is in the aforesaid range, however, in any case, effective dose of each active ingredient should be used.

Hereinafter glucokinase activated property shown by the compound represented by compound (I) in accordance with this invention and a test process thereof.

Measurement of excellent glucokinase activation action contained in the compound represented by the aforesaid formula (I) can be carried out by a process in accordance with literature (for example Diabetes, vol 45, pp. 1671-1677, 1996, or the like) or a method in accordance with it.

As far as glucokinase activity is concerned, glucose-6-phosphoric acid is not directly measured, but degree of activation of glucokinase is determined by measuring the quantity of Thio-NADH formed, when glucose-6-phosphoric acid dehydrogenase, which is the reporter enzyme, forms phospho gluconolactone from glucose-6-phosphoric acid.

Recombinant human liver GK used in this assay was expressed in E.coli as FLAG fusion protein and

refined with ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma).

The assay was carried out at 30°C using flat bottomed 96-well plate.

Assay buffer (25 mM Hepes Buffer: pH=7.2, 2 mM MgCl₂, 1 mM ATP, 0.5 mM TNAD, 1 mM, dithiothreitol) 69 µl was aliquote and DMSO 1 µl was added as DMSO solution of the compound or control. Next, enzyme mixture (FLAG-GK, 20U/ml G6PDH) 20 µl cooled in ice was discharged, and thereafter, the substrate 25 mM glucose 10 µl was added, and reaction was started (the final glucose concentration= 2.5 mM).

After start of reaction, increase of absorbance of 405 nm was measured for ten minutes every 30 seconds, and increment for the first five minutes was used, and evaluation of the compound was carried out. FLAG-GK was added so that absorbance increment after five minutes became between 0.05-0.1 in the presence of 1 % DMSO.

The OD value with DMSO control was made 100 %, and the OD value in each concentration of the test compound was measured.

From the OD value of each concentration, Emax (%) and EC₅₀ (µM) were calculated, and these were used as indicators of GK activation property of the compound.

The GK activation property of the compound in accordance with this invention was measured by this method. The results thereof are shown in the following Table 1.

Table 5

(GK activated property of the compounds of this invention).

Compound number	Emax (%)	EC ₅₀ (µM)
Production Example 1	957	0.25
Production Example 2	84,4	0.08
Production Example 59	936	0.53

As shown in the aforesaid Table 1, the compound in accordance with this invention has an excellent GK activated property with Emax and EC₅₀ as indicator.

Ideal form for Carrying Out the Invention

Hereinafter, this invention will be further described in concrete terms by Preparation Examples and Production Examples. However, this invention is not restricted in any way by these.

Preparation Example 1

The 10 pts. of compound of Production Example 1, heavy magnesium oxide 15 pts. and lactose 75 pts. were uniformly mixed and made into powdered drug in powdery-form or fine granular of 350 μm or less. This powder was introduced into capsule container and made into capsules.

Preparation Example 2

The 45 pts. of compound of Production Example 1, starch 15 pts., lactose 16 pts., crystalline cellulose 21 pts., polyvinyl alcohol 3 pts. and distilled water 30 pts. were uniformly mixed and thereafter, pulverised, granulated and dried, and thereafter, made into granule of a diameter size of 1410-177 μm by classification with a sieve.

Preparation Example 3

Granules were produced by the same process as in Preparation Example 2, and thereafter, calcium stearate 3 pts. was added with respect to this granule 96 pts., and tablets of a diameter of 10 mm were produced by compression-molding.

Preparation Example 4

Crystalline cellulose 10 pts. and calcium stearate 3 pts. were added with respect to granule 90 pts. obtained by process of Preparation Example 2, and made a tablet of a diameter of 8 mm by compression-molding, and thereafter, thereto was added syrup gelatin, precipitated calcium carbonate mixed suspension, and sugar-coated tablet was produced.

Hereinafter, this invention will be described in concrete terms by Preparation Examples, Production Examples, Reference Examples furthermore. However, this invention is not restricted in any way by these.

Thin layer chromatograph of Example was used Silicagel 60F245 (Merck) as plate and UV detector as detection method. As silica gel for column, Wakogel TM C-300 (Wako Jyunyaku) and as silica gel for reverse phase column, LC-SORB TM SP-B-ODS (Chemco) or YMC-GEL TM ODS-AQ 120-S50 (Yamamura Chemical Research) were used respectively.

Meaning of abbreviation in the following Examples are shown below.

i-Bu: isobutyl group.

n-Bu: n-butyl group.

t-Bu: t-butyl group.

Me: methyl group.

Et: ethyl group.

Ph: phenyl group.

i-Pr: isopropyl group.

n-P: n-propyl group.

CDCl₃ : deuterated chloroform.

CD₃OD: deuterated methanol.

DMSO-d₆ : heavy dimethyl sulphoxide.

The meaning of abbreviation in nuclear magnetic resonance spectrum are as follows.

s: singlet.

D: doublet.

Dd: double doublet.

t: triplet.

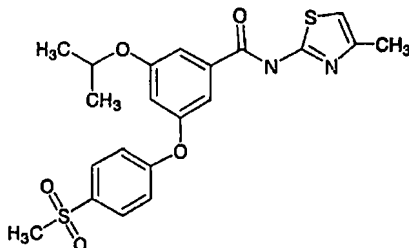
m: multiplet.

br: broad.

q: quartet.

j: coupling constant.

Hz: Hertz.

Production Example 1.**Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-benzamide.**

Molecular sieve 4 A 29.0 g, p-methylthio phenyl boric acid 22.0 g (0.13 mol), copper (II) acetate 21.6g (0.13 mol) and triethylamine 83.0 ml (0.59 mol) were added to methylene chloride solution (1.2 L) of 3,5-dihydroxybenzoic acid methyl ester 20.0 g (0.12 mol), and thereafter, it was stirred at room temperature under oxygen atmosphere overnight. The reaction liquor was filtered, thereafter concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) and 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester 12.4 g (yield = 36 %) were obtained as yellow solid.

Potassium carbonate 129 mg (0.94 mmol) and 2-bromopropane 0.053 ml (0.56 mmol) were added to N,N-dimethylformamide solution (2.5 ml) of the obtained phenol body 54.4 mg (0.19 mmol), and thereafter the reaction liquor was stirred at 80°C for four hours. Water was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, and it was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) and thereby 5-isopropoxy-3-(4-methylthiophenoxy)-benzoic acid methyl ester 55.4 mg (yield = 89%) was obtained as a colourless oily substance. Next, m-chloroperbenzoic acid 64.0 mg (0.37 mmol) was added under ice cooling to chloroform solution (2.0 ml) of the obtained ester 41.0 mg (0.12 mmol), and the reaction liquor was stirred under ice cooling for 20 minutes. Sodium thiosulfate aqueous solution was added to the reaction liquor, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1) and thereby 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-benzoic acid methyl ester 43.9 mg (yield = 98%) was obtained as a colourless oily substance.

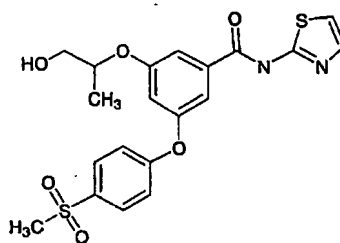
To methanol solution (1.0 ml) of the obtained sulfone 41.0 mg (0.11 mmol), 2 N sodium hydroxide

aqueous solution 0.28 ml (0.56 mmol) was added, and the reaction liquor was stirred overnight. A 2 N hydrochloric acid aqueous solution was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure, thereby a crude product of carboxyl body was obtained. 2-amino-4-methylthiazol 5.90 mg (0.51 mol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate 9.30 mg (0.068 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride 13.0 mg (0.068 mol) were added to methylene chloride solution (0.5 ml) of the obtained carboxyl body 12.0 mg (0.034 mmol), and thereafter, it was stirred at room temperature overnight. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1) and the title compound was obtained as a white solid. Analysis data of the compound obtained by Production Example 1 are shown below.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.22 (3H, d, $J = 0.7$ Hz), 3.08 (3H, s), 4.53-4.57 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.80 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 447 ($M+H$) $^+$.

Production Example 2



Preparation of 5-(2-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl)-benzamide

(2R)-1-(*t*-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane 1.40 g (7.40 mmol) and triphenyl phosphine 2.00 g (7.40 mmol) were added to tetrahydrofuran solution (10 ml) of 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester 1.20 g (4.13 mmol) obtained by Production Example 1, and thereafter diethylazo dicarboxylate 3.20 ml (7.40 mmol) was added under ice cooling, and it was stirred at room temperature for two hours. Water was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, and it was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) and 5-((1S)-2-(*t*-butyldimethylsiloxy)-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methylthiophenoxy)-benzoic acid methyl ester 1.63 g (yield = 95 %) was obtained as a colourless oily substance. Next, *m*-chloroperbenzoic acid 2.06 g (12.0 mmol) was added under ice cooling to chloroform solution (40 ml) of the obtained ester 1.84 g (3.97 mmol), and the reaction liquor was stirred under ice cooling for 30

minutes. Sodium thiosulfate aqueous solution was added to the reaction liquor, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure, and crude product of sulfone was obtained.

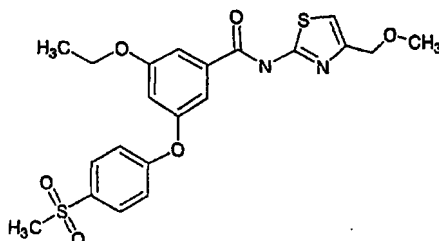
To methanol solution (20 ml) of the obtained sulfone, 5 N sodium hydroxide aqueous solution 4.00 ml (20.0 mmol) was added, and the reaction liquor was stirred for one hour 30 minutes. A 5 % citric acid aqueous solution (30 ml) was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure, and crude product of carboxyl body was obtained. 2-aminothiazole 1.20 g (12.0 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate 1.62 g (12.0 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride 1.53 g (8.00 mmol) were added to methylene chloride solution (40 ml) of the obtained carboxyl body, and thereafter, it was stirred at room temperature overnight. The reaction liquor was stirred for one hour 30 minutes. Water was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with 5 % citric acid aqueous solution and then with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure, and a crude product of amide body was obtained.

4 N hydrochloric acid aqueous solution 20 ml were added to 1,4-dioxane solution (60 ml) of the obtained amide body and thereafter, were stirred at room temperature for 15 minutes. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, thereafter triethylamine was added, and the reaction liquor was concentrated under reduced pressure once again. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 2) and the title compound was obtained as a white solid. The analysis data of the compound obtained by Production Example 2 are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 3.10 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 10.8 (br, 1H).

Using the process same as in the aforesaid Production Example 1 or 2, the compounds of following Production Examples 3-58 were obtained. Below structure and analysis data of these compounds are shown.

Production Example 3



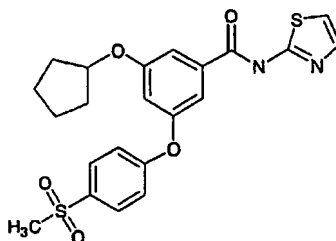
Preparation of 5-ethoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)benzamide

The compound of Production Example 3 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, bromoethane and 2-amino-4-methoxymethyl-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.44 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.45 (2H, s), 6.85 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 463 ($M+H$) $^+$

Production Example 4



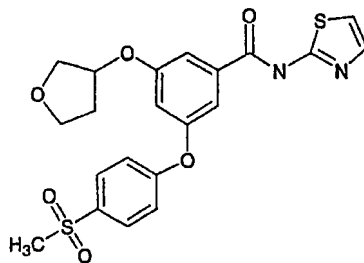
Preparation of 5-cyclopentyloxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of preparation Production Example 4 was obtained as pale yellow oily substance using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, cyclopentyl bromide, 2-amino-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61-1.93 (8H, m), 3.07 (3H, s), 4.75-4.79 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)

ESI-MS (m/e) = 459 ($M+H$) $^+$.

Production Example 5



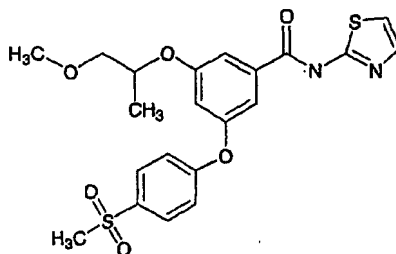
Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-N-thiazol-2-ylbenzamide

The compound of Production Example 5 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 3-hydroxytetrahydrofuran, 2-amino-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14-2.27 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.91-3.99 (4H, m), 4.96-4.97 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.9$ Hz)

ESI-MS (m/e) = 461 ($M+H$) $^+$.

Production Example 6



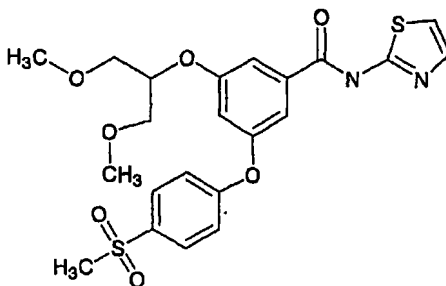
Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-ylbenzamide

The compound of Production Example 6 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-methoxy-2-hydroxy-propane and 2-amino-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 3.07 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.38 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 463 ($M+H$) $^+$.

Production Example 7

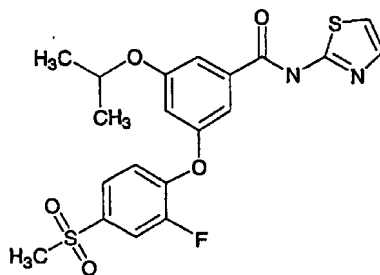
Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide.

The compound of Production Example 7 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1,3-dimethoxy-2-hydroxy-propane and 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3.08 (s, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.63 (d, 4H, J = 4.7 Hz), 4.57 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.15 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.27 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

ESI-MS (m/e) = 493 ($M+H$) $^+$.

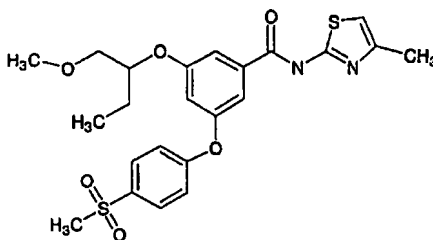
Production Example 8

Preparation of 3-(2-fluoro-4-methanesulphonyl phenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 8 was obtained as pale yellow oily substance using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(2-fluoro-4-methanesulphonyl phenoxy) benzoic acid methyl ester obtained using the same process as in Production Example 1, 2-bromopropane and 2-amino-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, J = 6.1 Hz), 3.11 (3H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 6.81 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.15 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.5, 8.5 Hz), 7.31 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.72 (1H, ddd, J = 1.2, 2.2, 7.5 Hz).

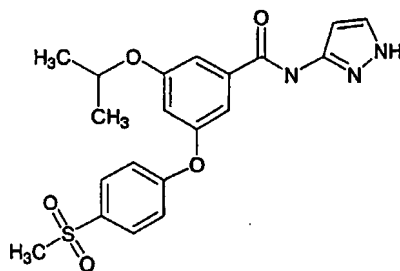
ESI-MS (m/e) = 451 ($M+H$) $^+$.

Production Example 9**Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-benzamide**

The compound of Production Example 9 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-hydroxy-1-methoxy-butane and 2-amino-4-methylthiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.71 (quintet, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.23 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.15 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 10.6(br, 1H).

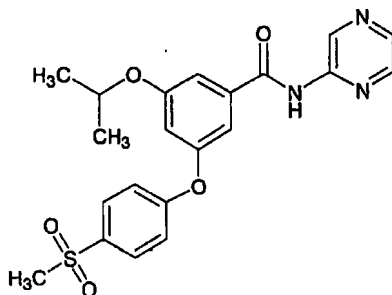
ESI-MS (m/e) = 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 10**Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-pyrazol-3-yl-benzamide**

The compound of Production Example 10 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropane and 3-aminopyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz), 3.06 (s, 3H), 4.58 (septet, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.00 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 6.78 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.32 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.90 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz).

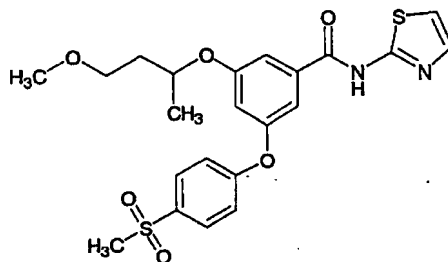
ESI-MS (m/e) = 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 11Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methanesulfonyl phenoxy)-N-pyrazin-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 11 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropane, 2-aminopyrazine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz), 3.09 (s, 3H), 4.62 (septet, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.82 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, 8.6 Hz), 8.30 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 9.68 (brs, 1H).

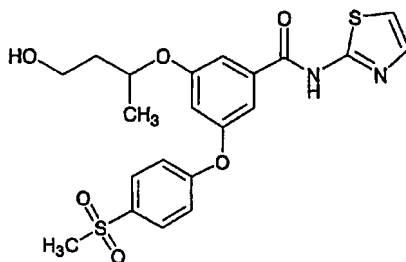
ESI-MS (m/e) = 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 12Preparation of 3-(4-methanesulfonyl phenoxy)-5-(3-methoxy-1-methyl-propoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 12 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromo-4-methoxy butane, 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 1.87(m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.50 (m, 2H). 4.61 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz poly), 7.39 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 11.6 (br, 1H).

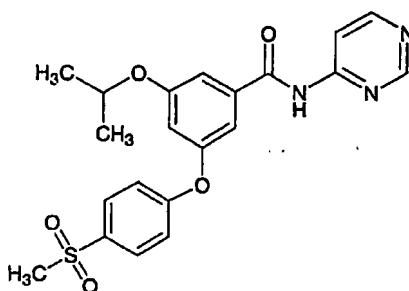
ESI-MS (m/e) = 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 13**Preparation of 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide**

The compound of Production Example 13 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-3-hydroxy-butane and 2-amino-thiazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (d, 3H, J = 6.1 Hz), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.24 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.48 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 11.0 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 463 (M+H)⁺.

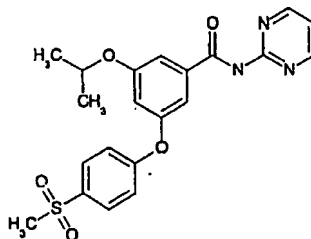
Production Example 14**Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-pyrimidin-4-yl-benzamide**

The compound of Production Example 14 was obtained as a white amorphous substance using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1 and 2-bromopropane and 4-amino-pyrazine.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 4.63 (septet, 1H, J = 6.0 Hz), 6.83 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.31 (dd, 1H, J = 1.2, 5.6 Hz), 8.61 (m, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.90 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

ESI-MS (m/e) = 428 (M+H)⁺.

Production Example 15



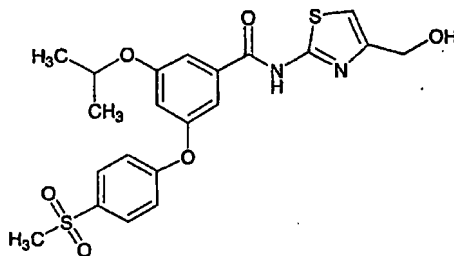
Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(pyrimidin-2-yl)-benzamide

The compound of Production Example 15 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropane and 2-amino-pyrazine.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 3.08 (s, 3H), 4.62 (septet, 1H, J = 6.0 Hz), 6.79 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.31 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.60 (m, 1H), 8.68 (d, 2H, J = 5.9 Hz).

ESI-MS (m/e) = 428 (M+H)⁺.

Production Example 16



Preparation of N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-benzamide

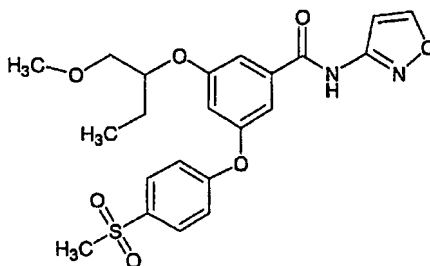
The compound of Production Example 16 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropane and 2-amino-4-(tert-butyl)dimethylsiloxy methyl-thiazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.08 (3H, s), 4.61-4.65 (3H, m), 6.83 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.87 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95

(2H, d, $J = 8.9$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 463 ($M+H$)⁺.

Production Example 17



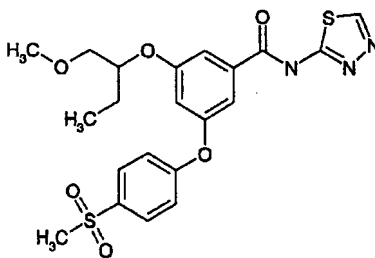
Preparation of N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide

The compound of Production Example 17 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-hydroxy-1-methoxy-butane and 3-amino-oxazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.74 (quintet, 2H, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.32 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.33 (s, 1H, $J = 1.9$ Hz), 8.64 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 461 ($M+H$)⁺.

Production Example 18



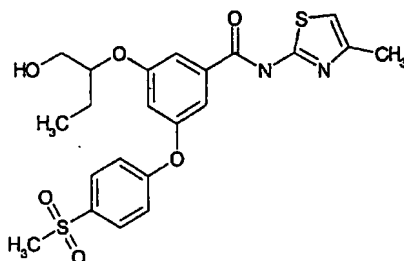
Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-[1,3,4]thiadiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 18 was obtained as disapproval oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-hydroxy-1-methoxy-butane and 2-amino-1,3,4-thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.75 (quintet, 2H, $J = 7.5$ Hz), 3.07 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.44 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.73 (s, 1H), 12.0 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 478 ($M+H$) $^+$.

Production Example 19



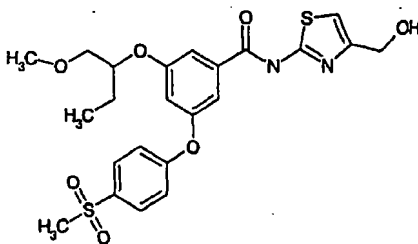
Preparation of 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide

The compound of Production Example 19 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxy-butane and 2-amino-4-methyl-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.68 (m, 2H), 2.28 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz), 3.09 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 6.75 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.28 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 10.8(br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 477 ($M+H$) $^+$.

Production Example 20



Preparation of N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide.

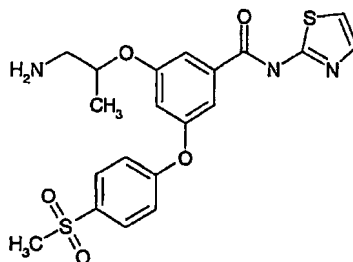
The compound of Production Example 20 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl

ester obtained by Production Example 1, 2-hydroxy-1-methoxy-butane and 2-amino-4-(tert-butyl dimethyl siloxy methyl)-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (t, 8H, $J = 7.5$ Hz), 1-76 (quintet, 2H, $J = 7.5$ Hz), 3.10 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 10.0 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 507 ($M+H$) $^+$.

Production Example 21



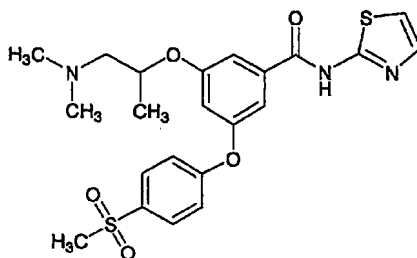
Preparation of 5-(2-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 21 was obtained as a white amorphous substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert butoxycarbonyl amino)-2-hydroxy-propane and 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 2.92 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.09 (s, 3H), 4.41 (sextet, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.86 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.25 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.87 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 448 ($M+H$) $^+$.

Production Example 22



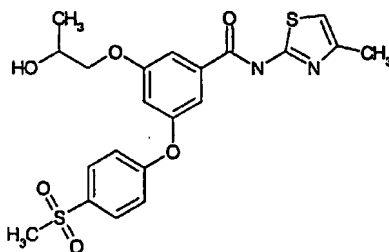
Preparation of 5-(2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 22 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-dimethylamino-2-hydroxypropane and 2-amino-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 2.30 (s, 6H), 2.42 (dd, 1H, $J = 4.4, 13.0$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 6.2\text{Hz}, 13.0$ Hz), 3.09 (s, 3H), 4.56 (dt, 1H, $J = 4.5, 6.2$ Hz), 6.89 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.22 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, 3.6 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 11.4(br, 1H).

ESI-MS (m/Le) = 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 23



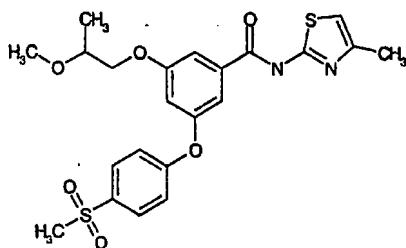
Preparation of 5-(2-hydroxy-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide

The compound of Production Example 23 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-(tert-butyldimethylsiloxy)-1-hydroxy-propane and 2-amino-4-methylthiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 2.20 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz), 3.08 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 6.78 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 11.2 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 24



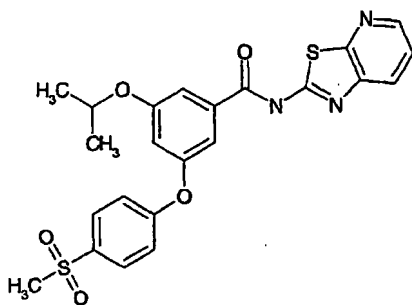
Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-methoxy-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide

The compound of Production Example 24 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1 and 1-hydroxy-2-methoxy-propane and 2-amino-4-methylthiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.22 (d, 3H, $J = 1.1$ Hz), 3.08 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 6.57 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz), 6.86 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.16 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 10.6 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 477 ($M+H$) $^+$.

Production Example 25



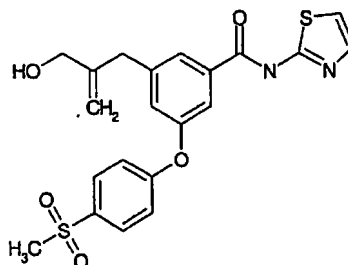
Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-benzamide

The compound of Production Example 25 was obtained as a straw-coloured solid using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropane and 2-amino-thiazolo [5,4-b] pyridine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.09 (3H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.84 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 4.7, 8.1$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J = 1.5, 4.7$ Hz).

ESI-MS (m/e). 484 ($M+H$) $^+$.

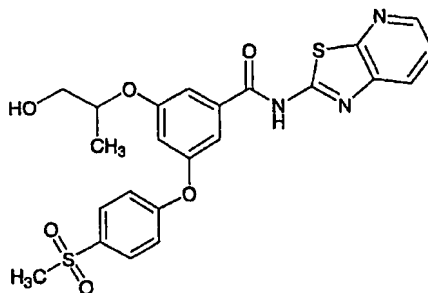
Production Example 26

Preparation of 5-(2-hydroxymethyl-allyl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.08 (3H, s), 3.49 (2H, s), 4.06 (2H, s), 4.91 (1H, s), 5.19 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 9.0 Hz).

ESI-MS (m/e) = 445 (M+H)⁺

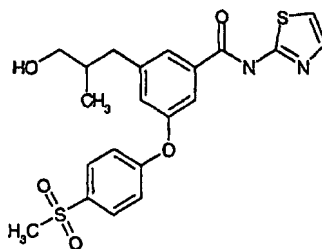
Production Example 27

Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide.

The compound of Production Example 27 was obtained as a straw-coloured solid using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-thiazolo [5,4-b] pyridine.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (6H, d, J = 6.2 Hz), 3.11 (3H, s), 3.74 (2H, d, J = 4.6 Hz), 4.57-4.62 (1H, m), 6.92 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, JF4.7, 8.2 Hz), 7.49 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 1.4, 8.2 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.4, 4.7 Hz).

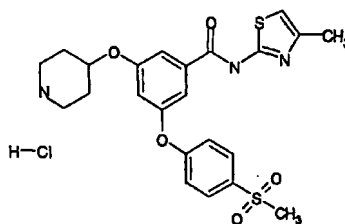
ESI-MS (m/e) = 484 (M+H)⁺.

Production Example 28

Preparation of 5-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.05 (1H, m), 2.50-2.94 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.50-3.56 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.8 Hz).

ESI-MS (m/e) = 447 ($M+H$) $^+$.

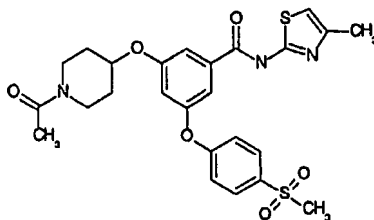
Production Example 29

Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yl-oxy)-benzamide hydrochloride

The compound of Production Example 29 was obtained as white crystal using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert butoxycarbonyl)-4-hydroxy-piperidine and 2-amino-4-methyl-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ = 1.93 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (m, 2H, J = 8.9 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.84 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

Production Example 30



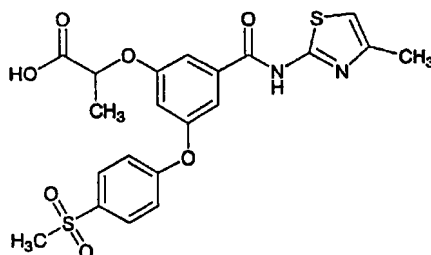
Preparation of 5-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-benzamide

The compound of Production Example 30 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-acetyl-4-hydroxy-piperidine and 2-amino-4-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.84(m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.43 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 530 ($M+H$) $^+$.

Production Example 31



Preparation of 2-[3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(4-methylthiazol-2-yl-carbamoyl)-phenoxy]propionic acid

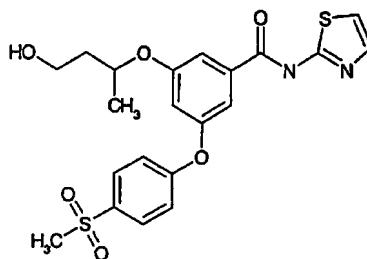
The compound of Production Example 31 was obtained as white crystal using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropionic acid tert-butyl ester and 2-amino-4-methylthiazole. Moreover, during production of this compound, the removal of tert-butyl group which is a protecting group of carboxyl group can be carried out by the process in accordance with literature (for example Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Green, 2nd Edition, John Wiley & Sons Co., 1991, or the like), a method in accordance with it or combination of these and conventional methods.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.53 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2.28 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 5.03 (septet, 1H, $J =$

6.8 Hz), 6.82 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 477 ($M+H$)⁺.

Production Example 32



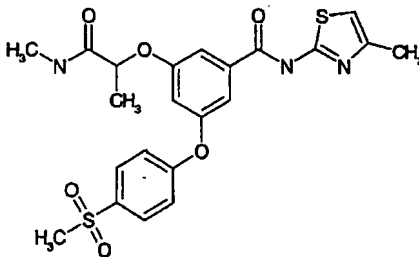
Preparation of 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 32 was obtained as white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy-3-hydroxy butane and 2-aminothiazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 1.83 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.98. (m, 1H, $J = 3.5$ Hz) 7.13 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.23 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 12.1 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 463 ($M+H$)⁺.

Production Example 33



Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(1-methylcarbamoyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide

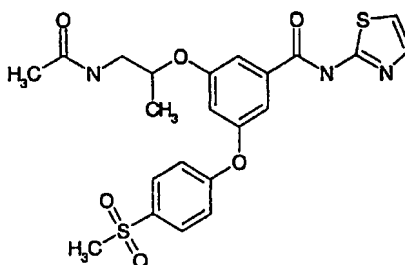
The compound of Production Example 33 was obtained as a white amorphous material by reacting 2-[3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(4-methyl-thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenoxy] propionic acid obtained by Production Example 31 and methylamine. The reaction of the said compound and

methylamine obtained by Production Example 31 is amide bond forming reaction, and can be carried out by the process of literature (for example, Basis and Experiment of peptide synthesis, Nobuo IZUMIYA, Maruzen, 1983, Comprehensive Organic Synthesis, vol 6., Pergamon Press Co., 1991 or the like), method in accordance with it or combination of these and conventional methods.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.86 (d, 3H, $J = 4.7$ Hz), 3.10 (s, 3H), 4.73 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 6.47 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 11.0(br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 490 ($M+H$) $^+$.

Production Example 34



Preparation of 5-(2-acetyl-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 34 was obtained as a white amorphous material by reacting acetic acid and 5-(2-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide which was obtained by converting, to amino group, the hydroxy group of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide obtained by Production Example 2.

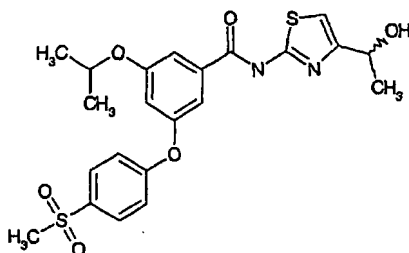
The conversion reaction from hydroxy group to amino group can be carried out by converting the hydroxy group to mesyl group, thereafter reacting said mesyl body and sodium azide to form an azide body, thereafter, by reducing the azido group by using the like of triphenyl phosphine and the like. Said transformation can be carried out by the process of literature (Comprehensive Organic Transformations, by Richard C. Larock, the second edition, John Wiley & Sons Co, 1999), method in accordance with it or combination of these and conventional methods.

Moreover, the reaction of acetic acid and 3-(2-amino-1-methyl-ethoxy)-5-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide is amide bond forming reaction, and it can be carried out by the same method as in amide bond forming reaction used in step 1 and other steps, a method in accordance with it or combination of these and conventional methods.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 2.03 (s, 3H), 3.10-(s, 3H), 3.49 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz),

4.56 (sextet, 1H, $J = 6.0$ Hz), 5.98 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 6.87 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 11.9 (br, 1H).
ESI-MS (m/e) = 490 ($M+H$)⁺.

Production Example 35



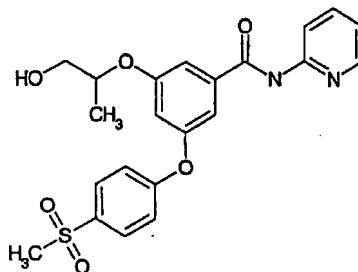
Preparation of N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-benzamide

The compound of Production Example 35 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropane and 2-amino-4-(1-tert-butyldimethylsiloxy-ethyl)-thiazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.55-1.60 (3H, br), 3.08 (3H, s), 4.63 (1H, quint, $J = 6.0$ Hz), 4.90 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.179-6.85 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (1H, br), 7.36 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 477 ($M+H$)⁺.

Production Example 36



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide

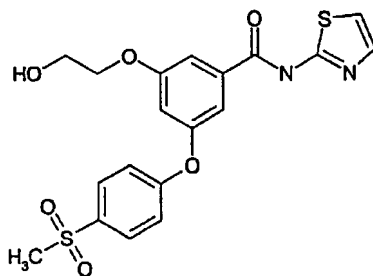
The compound of Production Example 36 was obtained as white crystal using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-

aminopyridine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J = 3.2$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.76 (1H, ddd, $J = 1, 6.5, 8.4$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 443 ($M+H$) $^+$.

Production Example 37



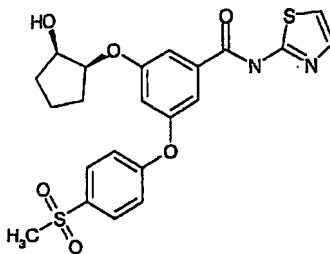
Preparation of 5-(2-hydroxy-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 37 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert dimethyl butyl siloxy)-2-hydroxy ethane and 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.10 (s, 3H), 4.01 (t, 2H, $J = 4.5\text{ Hz}$), 4.14 (t, 2H, $J = 4.5\text{ Hz}$ balance), 6.87 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 11.3(br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 435 ($M+H$) $^+$

Production Example 38



Preparation of 5-(2-hydroxy-cyclopentyl oxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

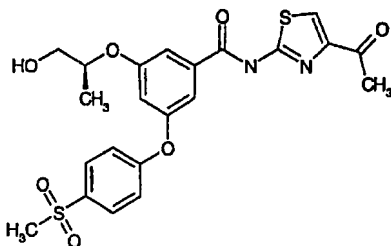
The compound of Production Example 38 was obtained as a straw-coloured oily substance using

the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyl diphenyl siloxy)-2-hydroxy cyclopentane and 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-2.08 (6H, m), 3.08 (3H, s), 4.24-4.30 (1H, m), 4.55-4.60 (1H, m), 6.87 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7/25 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 475 ($M+H$) $^+$.

Production Example 39

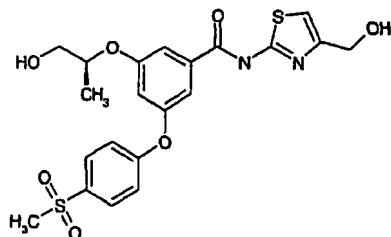


Preparation of N-(4-acetyl-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide

The compound of Production Example 39 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyl dimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 4-acetyl-2-amino-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.58 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.80 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.63 (1H, q, $J = 5.6$ Hz), 6.81-6.89 (1H, m), 7.12-7.19 (3H, m), 7.38 (1H, br), 7.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.95 (2H, dd, $J = 8.9$ Hz) ESI-MS (m/e) = 491 ($M+H$) $^+$

Production Example 40



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide

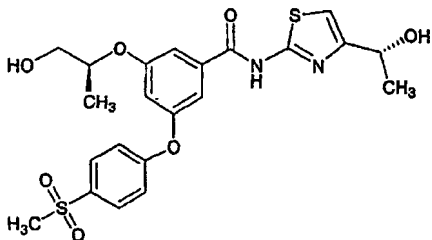
The compound of Production Example 40 was obtained as white solid using the same process as in

Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-4-tert-butyldimethylsiloxy methylthiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.09(3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.55-4.66 (3H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.12-7.20 (3H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 41



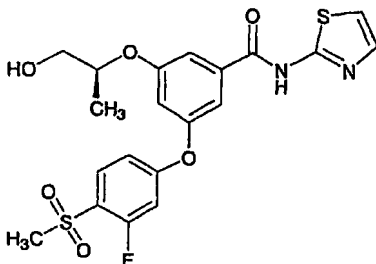
Preparation of N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-benzamide

The compound of Production Example 41 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-4-(1-tert-butyldimethylsiloxy-ethyl) thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.49 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.12 (3H, s), 3.68 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.60 (1H, q, $J = 6.2$ Hz), 4.80-4.90 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.96-6.99 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 42



Preparation of 3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

1-bromo-2-fluoro-4-iodobenzene 20.4 g (0.68 mol), cesium carbonate 20.8(0.68 mol) and copper (II) cyanide 20.8g (0.64 mol) were added to pyridine solution (50.0 ml) of 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester 9.00 g (0.43 mol) and thereafter, under a nitrogen atmosphere, were stirred at 130°C for eight hours. The reaction liquor was filtered, and thereafter concentrated under reduced pressure, and ethyl acetate and saturated ammonium chloride aqueous solution were added to the obtained residue, and the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) and 3-(4-bromo-3-fluoro-phenoxy)-5-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester 10.6 g (yield = 65%) were obtained as a yellow oily substance.

Methane sulphinic acid sodium 757 mg (7.41 mmol) and copper iodide 1.41 g (7.41 mmol) were added to dimethylsulfoxide solution (6.0 ml) of the obtained ester 357 mg (0.93 mmol), and thereafter the reaction liquor was stirred at 120°C for six hours. Sodium chloride water-ammonia water (9 : 1) was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, it was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, the organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) and 3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester 170 mg (yield = 48%) were obtained as a colourless oily substance.

To methylene chloride solution (60.0 ml) of the obtained ester 3.34 g (8.69 mmol), trifluoroacetic acid 30.0 ml were added, and the reaction liquor was stirred at room temperature for two hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 3 : 7) and 3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-hydroxybenzoic acid methyl ester 2.59 g (yield = 88%) were obtained as a colourless oily substance.

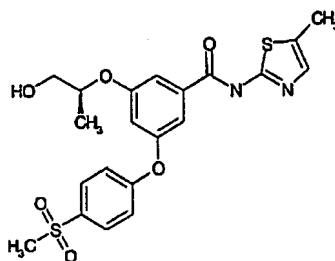
(2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane 87.0 mg (0.46 mmol) and triphenyl phosphine 119 mg (0.46 mmol) were added to tetrahydrofuran solution (1.0 ml) of the obtained phenol body 77.5 mg (0.23 mmol), and thereafter, 40 % toluene solution 0.25 ml (0.57 mmol) of diethylazodicarboxylate was added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) and 5-((1S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-methyl-ethoxy)-3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl-phenoxy)-benzoic acid methyl ester 80.0 mg (yield = 69%) were obtained as a colourless oily substance.

The compound of Production Example 42 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using the obtained 5-((1S)-2-(*t*-butyldimethylsiloxy)-1-methylethoxy)-3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl-phenoxy)-benzoic acid methyl ester and 2-amino-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.78-3.80 (2H, m), 4.56-4.61 (1H, m), 6.83-6.94 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.94 (1H, t, $J = 8.2$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 467 ($M+H$) $^+$

Production Example 43



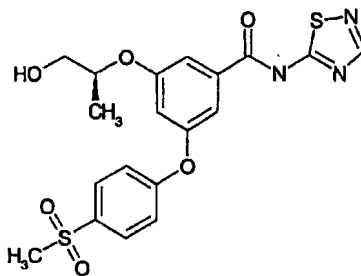
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(5-methylthiazol-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 43 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-5-methylthiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.37 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.69-3.76 (2H, m), 4.52-4.57 (1H, m), 6.82 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 463 ($M+H$) $^+$

Production Example 44



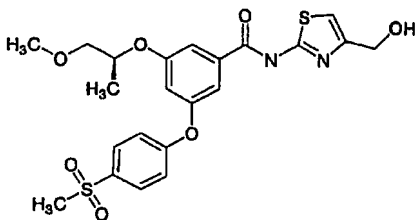
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-([1,2,4]thiazol-5-yl) benzamide

thiadiazol-5-yl)-benzamide

The compound of Production Example 44 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 5-amino-1,2,4-thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.12 (3H, s), 3.68 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.58-4.85 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.37 (1H, s).

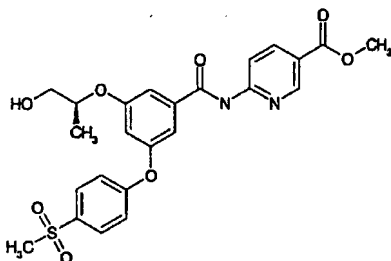
ESI-MS (m/e) = 450 ($M+H$) $^+$

Production Example 45Preparation of N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide

The compound of Production Example 45 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-hydroxy-1-methoxy propane and 2-amino-4-tert-butyldimethylsiloxy methylthiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.09 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 4.58-4.67 (3H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.35-7.38 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 493 ($M+H$) $^+$

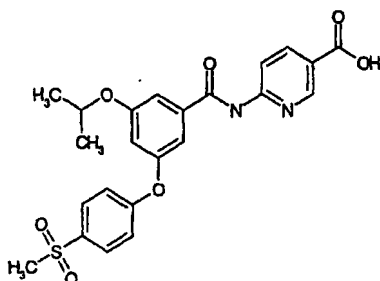
Production Example 46Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(5-methoxycarbonylpyridin-2-yl)-benzamide

methoxycarbonyl-pyridin-2-yl)-benzamide

The compound of Production Example 46 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-5-methoxycarbonyl-pyridine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 3.10 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.33-8.46 (m, 2H), 8.80 (br, 1H), 8.93 (m, 1H).

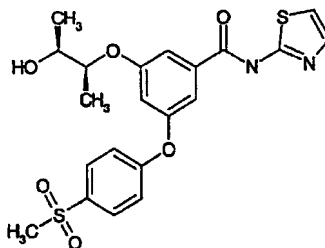
ESI/MS(m/e) = 501 ($M+H$) $^+$

Production Example 47Preparation of 6-[5-isopropoxy-3-(4-methanesulfonyl phenoxy)-benzoylamino] nicotinic acid

The compound of Production Example 47 is obtained as white solid using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 6-amino-nicotinic acid.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 1.29 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz), 3.20 (s, 3H), 4.76 (septet, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.94 (m, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.33 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.29 (m, 2H), 8.87 (m, 1H), 11.2 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) = 471 ($M+H$) $^+$.

Production Example 48

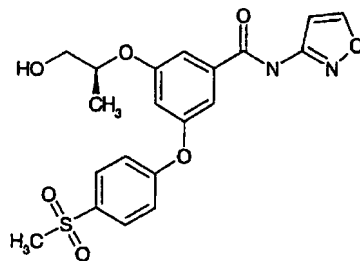
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 48 was obtained as pale yellow oily substance by the process sentence which followed process same as Production Example 2, this using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-(tert-butyldimethylsiloxy-3-hydroxy) butane and 2-aminothiazole made these and conventional method, and \$ causing.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.28 (s, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.08 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 12.0(br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 463 ($M+H$) $^+$

Production Example 49



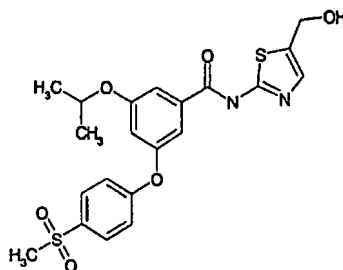
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-benzamide

The compound of Production Example 49 was obtained as a white amorphous substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-aminooxazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 2.04 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 9.24 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 433 ($M+H$) $^+$

Production Example 50



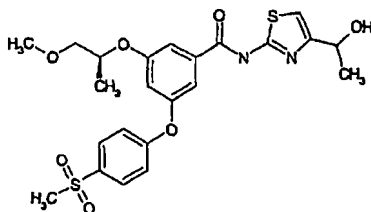
Preparation of N-(5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-benzamide

The compound of Production Example 50 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropane and 2-amino-5-formyl thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz), 3.08 (s, 3H), 4.59 (septet, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.79 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.13-1.18 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 11.2(br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 51



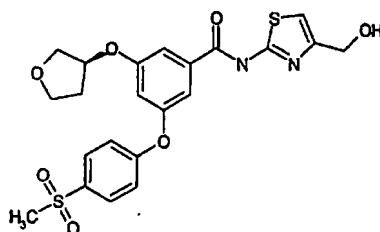
Preparation of N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide

The compound of Production Example 51 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-methoxy-2-hydroxy-propane and 2-amino-4-(1-tert-butyl dimethylsiloxy ethyl) thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 4.90 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 6.80 (1H, brs), 6.90 (1H, br), 7.16 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.23-7.26 (1H, br), 7.42 (1H, brs), 7.94 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 52

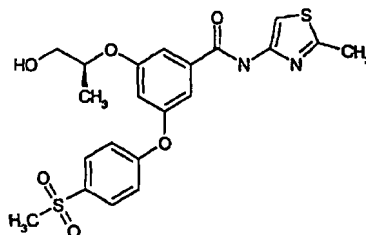
Preparation of N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide

The compound of Production Example 52 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 3-hydroxy-tetrahydrofuran and 2-amino-4-tert-butyltrimethylsiloxy methylthiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.36 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.39-4.07 (4H, m), 4.66 (2H, s), 4.96-5.05 (1H, m), 6.84 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.15-7.20 (3H, m), 7.30 (1H, br), 7.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 491 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

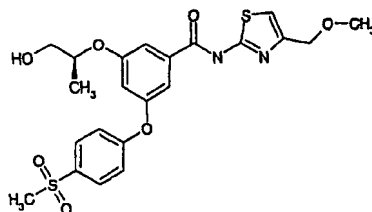
Production Example 53

Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide

The compound of Production Example 53 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyltrimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 4-amino-2-methylthiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 2.31 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.59 (in, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.32 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.90 (m, 1H).

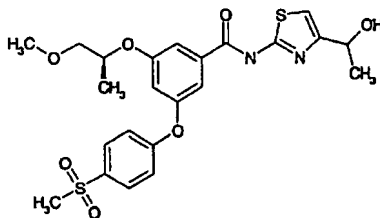
ESI-MS (m/e) = 463 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

Production Example 54Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-benzamide

The compound of Production Example 54 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-4-methoxymethyl thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 3.09 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.10-7.26 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.97 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 9.67 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

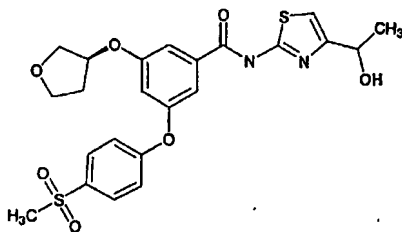
Production Example 55Preparation of N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide (diastereoisomer of Production Example 51)

The compound of Production Example 55 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-hydroxy-1-methoxy propane and 2-amino-4-(1-tert-butyldimethylsiloxy ethyl) thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 4.90 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 6.80 (1H, brs), 6.90 (1H, br), 7.16 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.23-7.26 (1H, br), 7.42 (1H, brs), 7.94 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 56

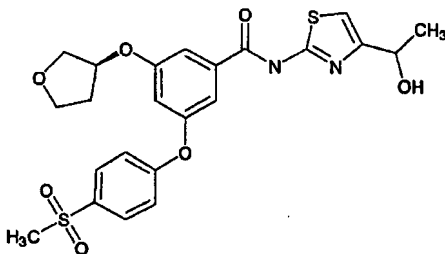
Preparation of N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide

The compound of Production Example 56 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 3-hydroxytetrahydrofuran and 2-amino-4-(1-tert-butyldimethylsiloxy ethyl) thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.36 (2H, m), 0.39 (3H, s), 3.89-4.07 (4H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 4.97-5.04 (1H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (1H, brs), 7.34 (1H, brs), 7.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 505 ($M+H$) $^+$

Production Example 57

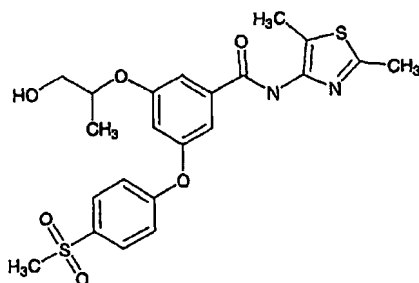
Preparation of N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide (diastereoisomer of Production Example 56)

The compound of Production Example 57 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 56, a procedure in accordance with this or a combination of such procedures.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.35 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.89-4.06 (4H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 4.97-5.05 (1H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (1H, brs), 7.34 (1H, brs), 7.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 505 ($M+H$) $^+$

Production Example 58



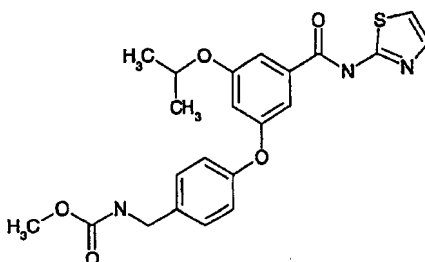
Preparation of N-(2,5-dimethyl thiazol-4-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-benzamide

The compound of Production Example 58 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 4-amino-2,5-dimethyl thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.79 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.08 (dd, 2H, J = 2.0, 6.8 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.89 (dd, 2H, J = 2.0, 6.8 Hz), 8.67 (m, 1H).

ESI... MS(m/e) = 477 ($M+H$) $^+$

Production Example 59



Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methoxycarbonylamino methylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

Potassium carbonate 41.0 g (0.30 mmol) and 2-bromopropane 23.8 g (0.19 mmol) were added to N,N-dimethylformamide solution (250 ml) of 3,5-dihydroxybenzoic acid methyl ester 25.0 g (0.15 mol), and thereafter the reaction liquor was stirred at 80°C for four hours. Water was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 5 : 1) and 5-hydroxy-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester 12.0 g (yield = 38%) were obtained as a colourless oily substance.

Molecular sieve 4A 1.05g, p-formylphenyl boric acid 1.00 g (6.70 mol), copper acetate(II) 605mg (3.30 mol) and triethylamine 2.32 ml (16.6 mol) were added to methylene chloride solution (30 ml) of the obtained phenol body 700 mg (3.30 mmol), and thereafter, it was stirred at room temperature under oxygen atmosphere overnight. The reaction liquor was filtered, and thereafter concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 5 : 1) and 3-(4-formyl phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester 593 mg (yield = 57%) were obtained as a colourless oily substance.

Sodium borohydride 85.0 mg (2.25 mmol) was added to methanol solution (20 ml) of the obtained formyl body 590 mg (1.88 mmol), and thereafter the reaction liquor was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction liquor was concentrated, and thereafter, saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added and was extracted with chloroform, and the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) and 3-(4-hydroxymethyl phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester 567 mg (yield = 95%) were obtained as a colourless oily substance.

To chloroform solution (10 ml) of the obtained alcohol body 200 mg (0.63 mmol), triethylamine 0.18 ml (1.26 mmol) and methane sulphonyl chloride 0.073 ml (0.95 mmol) were added, and the reaction liquor was stirred at 50°C for ten minutes. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added to the reaction liquid and the liquid extracted with chloroform, and the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure. DMF 5.0 ml were added to the obtained residue and were dissolved, and sodium azide 123 mg (1.90 mmol) was added and was stirred at 80°C for one hour. Water was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure, and crude product of azide body was obtained.

Triphenyl phosphine 247 mg (1.26 mmol) was added to tetrahydrofuran-water (10 : 1) solution (11 ml) of the obtained azide body, and the reaction liquor was stirred at 90°C for 14 hours. 2N hydrochloric acid aqueous solution was added to the reaction liquor, and acidic aqueous solution was made. This solution was washed with ethyl acetate, and thereafter, 4N sodium hydroxide aqueous solution was added to the aqueous layer and basic aqueous solution formed, and thereafter, extraction with chloroform was carried out, and the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure, and aminic body was obtained 67.8 mg (yield = 34%) as crude product.

To chloroform solution (5.0 ml) of the obtained aminic body, chloro formic acid methyl ester 0.024

ml and triethylamine (0.057 ml, 0.41 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added to the reaction liquor, and thereafter, extraction with chloroform was carried out, and the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure, and methoxycarbonylamino methyl body was obtained as crude product.

To tetrahydrofuran-methanol (5 : 3) solution (8.0 ml) of the obtained methoxycarbonylamino methyl body, 4N sodium hydroxide aqueous solution 1.0 ml (4.00 mmol) was added, and the reaction liquor was stirred at 50°C in the evening. Saturated ammonium chloride aqueous solution was added to the reaction liquor, and extraction with chloroform was carried out, and the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 30 : 1) and 5-isopropoxy-3-(4-methoxycarbonylamino methylphenoxy)-benzoic acid 63.1 mg (yield = 85%) were obtained as white solid.

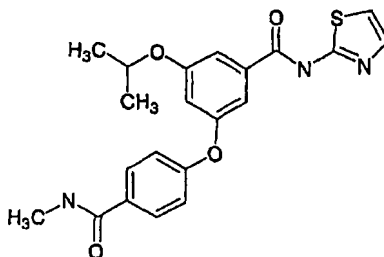
2-aminothiazole 33.0 mg (0.33 mol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate 76.0 mg (0.49 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride 63.0 mg (0.33 mol) were added to N,N-dimethylformamide solution (3.0 ml) of the obtained carboxyl body, and thereafter, was stirred at room temperature overnight. Water was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the reaction liquor was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 100 : 1) and the title compound was obtained as white solid. Analysis data of the compound obtained by Production Example 59 are shown below.

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.71 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.57 (1H, m), 4.99-5.10 (1H, br), 6.75 (1H, brs), 6.96-7.05 (4H, m), 7.20 (1H, br), 7.27-7.34 (3H, m), 10.70-10.88 (1H, l).

ESI-MS(m/e) = 442 (M+H)⁺

Using the same process as in the aforesaid Production Example 59, the compound of Production Example 60 to 64 was obtained. Below structure and analysis data of these compounds are shown.

Production Example 60



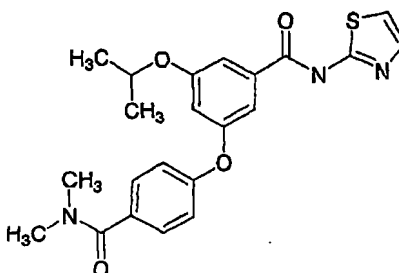
Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 60 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or similar such process, from 2-aminothiazole and 3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by condensation reaction of methylamine with 3-(4-carboxy phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by the oxidation of the formyl group of 3-(4-formyl phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 59.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.00 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.58 (1H, m), 6.12-6.21 (1H, br), 6.79 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.99-7.06 (4H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.72 (2H, m).

ESI-MS (m/e) = 412 ($M+H$) $^+$

Production Example 61

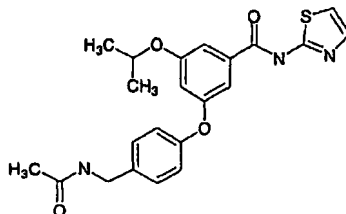


Preparation of 3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 61 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 60, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-carboxyl phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 60, dimethylamine and 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1-34 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.98-3.15 (6H, br), 4.56 (1H, m), 6.78 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.14-7.17 (1H, in), 7.24-7.28 (2H, m), 7.40-7.47 (2H, m).

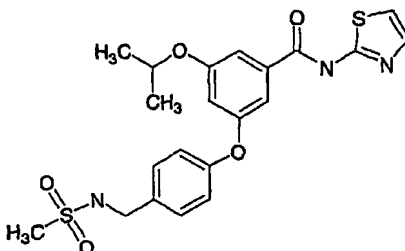
ESI-MS (m/e) = 426 ($M+H$) $^+$

Production Example 62**Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methyl carbonylamino methyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide**

Using 3-(4-aminomethyl phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 59, acetyl chloride and 2-aminothiazole, the compound was obtained as an colourless amorphous material by carrying out a production using the same process as in Production Example 59, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.05 (3H, s), 4.40 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.57 (1H, m), 5.95-6.07 (1H, br), 6.78 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.93-7.02 (4H, m), 7.20-7.32 (4H, 4).

ESI-MS (m/e) = 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

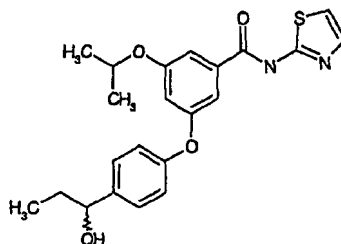
Production Example 63**Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl aminomethyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide.**

The compound of Production Example 63 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 59, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-aminomethyl phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 59, methanesulphonyl chloride and 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.94 (3H, s), 4.32 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.60 (1H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 6.77(1H, m), 6.98-7.38 (8H, m).

ESI-MS (m/e) = 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 64



Preparation of 3-[4-(1-hydroxy-propyl)-phenoxy]-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

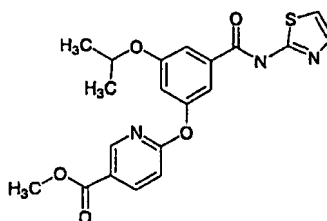
The compound of Production Example 64 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 59, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-formyl phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 59, ethyl magnesium bromide and 2-aminothiazole.

Moreover, the reaction of the ethyl magnesium bromide with 3-(4-formyl phenoxy)-5-isopropoxy benzoic acid methyl ester, was a so-called Grignard reaction, and was carried out in accordance with a process in accordance with literature (for example, Comprehensive Organic Transformations, Richard L, VCH Publishers Co, 1988 and the like), a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.34 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.67-1.88 (2H, m), 4.51-4.63 (2H, m), 6.76 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.95-7.07 (3H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 65



Preparation of 6-[3-isopropoxy-5-(thiazol-2-yl carbamoyl)-phenoxy]-nicotinic acid methyl ester

4N sodium hydroxide aqueous solution 10 ml were added to methanol solution (50 ml) of 5-hydroxy-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester 3.0 g obtained by Production Example 59 (14.3 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, and thereafter, saturated ammonium chloride aqueous solution was added, and extraction with chloroform was carried out, and it was dried, and thereafter the organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using

silica gel chromatography (chloroform : methanol = 50 : 1) and 5-hydroxy-3-isopropoxy benzoic acid 2.44 g (yield = 87%) were obtained as a white solid.

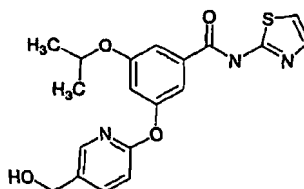
To chloroform solution (50 ml) of the obtained carboxylic acid 2.40 g (12.2 mmol), 2-aminothiazole 2.45 g (24.5 mmol), triethylamine 3.40 ml (24.5 mmol), 2-chloro-1,3-dimethyl imidazolinium chloride 4.14 g (24.5 mmol) were added under ice cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 13 hours. Saturated ammonium chloride aqueous solution was added to the reaction liquor, and extraction with chloroform was carried out, and the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure. 4N sodium hydroxide aqueous solution 10 ml were added to methanol solution (40 ml) of the obtained residue, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, and thereafter, saturated ammonium chloride aqueous solution was added, and extraction with chloroform was carried out, and it was dried, and thereafter the organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel chromatography (chloroform : methanol = 100 : 1) and 5-hydroxy-3-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide 1.81 g (yield = 53%) were obtained as a white solid.

To N,N-dimethylformamide solution (10.0 ml) of the obtained amide body 100 mg (0.36 mmol), 6-chloro nicotinic acid methyl ester 123 mg (0.72 mmol), potassium carbonate 199 mg (1.44 mmol) were added and thereafter, under a nitrogen atmosphere, were stirred at 80°C for 18 hours. Water was added to the reaction liquid and the extraction was carried out with ethyl acetate, and the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 3 : 1) and the title compound was obtained as a white solid. Analysis data of the compound obtained by Production Example 65 are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.93 (3H, s), 4.60 (1H, m), 6.91-7.02 (3H, m), 7.29-7.40 (3H, m), 8.31 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.81 (1H, d, J = 2.4 Hz).

ESI-MS (m/e) = 414[M+H]⁺.

Production Example 66



Preparation of 3-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

Lithium aluminium hydride 6.0 mg (0.16 mmol) was added under ice cooling to tetrahydrofuran

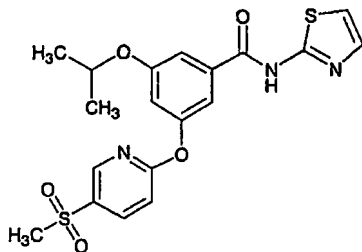
solution (5.0 ml) of 6-[3-isopropoxy-5-(thiazol-2-yl carbamoyl)-phenoxy] - nicotinic acid methyl ester 60.0 mg obtained by Production Example 65 (0.15 mmol) and was stirred at 0°C for one hour. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added to the reaction liquor, and extraction with ethyl acetate was carried out, and the organic layer was dried, and thereafter concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel chromatography (chloroform : methanol = 30 : 1) and the title compound was obtained as a white solid. Below analysis data of the compound obtained by Production Example 66 are shown.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.54-4.64 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.90 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 2.8, 8.3 Hz), 8.14 (1H, br).

ESI-MS(m/e)= 386 (M+H)+.

Using procedures of the aforesaid Production Example 65 or 66, the compound of Production Example 67 to 73 were obtained. Below analysis data of these compounds is shown.

Production Example 67



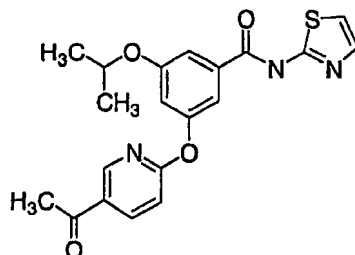
Preparation of 5-isopropoxy-3-(5-methanesulphonyl pyridin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 67 was obtained as a straw-coloured oily substance using the same process as in Production Example 65, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide obtained by Production Example 65 and 2,5-bis methanesulphonyl pyridine.

Moreover, 2,5-bis methanesulphonyl pyridine was obtained by reacted 2,5-dibromo pyridine with sodium thio methoxide to form 2,5-bis-methylthio pyridine and thereafter oxidising with metachloro perbenzoic acid. The reaction of 2,5-bis-methylthio pyridine with sodium methoxide of the reaction of metachloro perbenzoic acid with 2,5-dibromo pyridine were carried out in accordance with conventional method.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (6H, d, J = 6, 1Hz), 3.11 (3H, s), 4.58-4.66 (1H, m), 6.93 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.6 Hz).

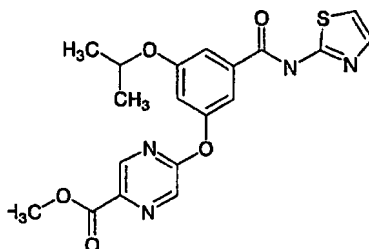
ESI-MS (m/e) = 434 (M+H)⁺

Production Example 68Preparation of 3-(5-acetylpyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 68 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 65, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide obtained using the same process as in Production Example 65 and 2-chloro-5-acetylpyridine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.59 (3H, s), 4.61 (1H, m), 6.93 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.38 (2H, m), 8.30 (1H, dd, $J = 2.5, 8.6\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$).

ESI-MS (m/e) = 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

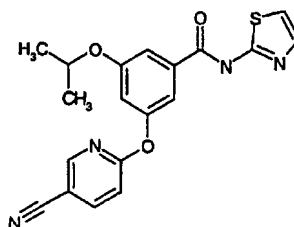
Production Example 69Preparation of 5-isopropoxy-3-(5-methoxycarbonylpyrazin-2-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 69 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 65, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide obtained using the same process as in Production Example 65 and 2-chloro-5-methoxycarbonyl pyrazine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.03 (3H, s), 4.57-4.65 (1H, m), 6.95 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.33-7.35 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.85 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 70



Preparation of 3-(5-cyano-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 70 was obtained as a colourless amorphous material by reacting copper cyanide (1) with 3-(5-bromo-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide obtained by the same method as in Production Example 65, using 2,5-dibromo pyridine and

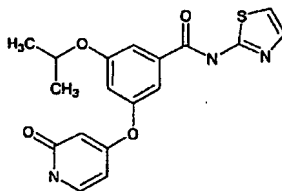
5-hydroxy-3-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide obtained by the same method as in Production Example 65.

Moreover, the reaction of 3-(5-bromo-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropyl-N-thiazol-2-yl-benzamide and copper cyanide, was carried out in accordance with literature methods (for example Comprehensive Organic Transformations, Richard L et al, VCH Publishers Co, 1988 and the like), a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (6H, d, J = 6.1 Hz), 4.61 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.47-8.49 (1H, m).

ESI-MS (m/e) = 381 (M+H)⁺

Production Example 71



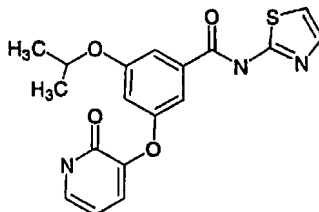
Preparation of 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 71 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 65, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained using the same process as in Production Example 59, 4-bromo-pyridine hydrochloride and 2-aminothiazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.73-4.83 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.03 (1H, dd, J = 2.5, 7.4 Hz), 6.99 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m).

ESI-MS (m/e) = 372(M+H) +.

Production Example 72



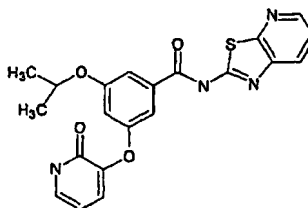
Preparation of 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 72 was obtained as white crystal using the same process as in Production Example 65, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained using the same process as in Production Example 59, 3-bromo-2-hydroxy-pyridine and 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.62-4.72 (1H, m), 6.41 (1H, dd, $J = 6.7, 7.2$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 7.10-7.13 (1H, dd, $J = 1.5, 2.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.27-7.29 (1H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J = 3.6$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 372 (M+H) $^+$

Production Example 73



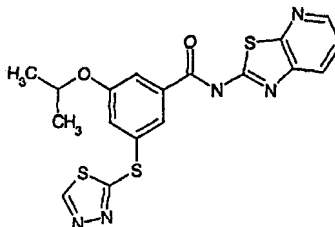
Preparation of 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 73 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 65, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained using the same process as in Production Example 59, 3-bromo-2-hydroxy-pyridine and 2-amino-thiazolo [5,4-b] pyridine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.68-4.81 (1H, m), 6.25 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.68-6.72 (1H, m), 7.13-7.16 (1H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.44-7.54 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.46-8.52 (1H, m).

ESI-MS (m/e) : 423 (M+H) $^+$

Production Example 74

Preparation of 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b] one pyridine-2 yl-benzamide

Potassium carbonate 298 mg (2.16 mmol) and 2-bromopropane 0.12 ml (1.29 mmol) were added to N,N-dimethylformamide solution (4.0 ml) of 3-hydroxy-5-iodobenzoic acid methyl ester 120 mg (0.43 mol), and thereafter the reaction liquor was stirred at 80°C overnight. Water was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 5 : 1) and 5-iodo-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester 133 mg (yield = 96%) were obtained as a colourless oily substance.

2-mercapto-1,3,4-thiadiazole 292 mg (2.47 mol), potassium carbonate 456 mg (3.30 mol), hydroquinone 27.0 mg (0.25 mmol) and copper bromide (1) 35.0 mg (0.25 mmol) were added to N,N-dimethylformamide solution (10 ml) of the obtained iodo body 132 mg (0.41 mmol), and thereafter, under a nitrogen atmosphere, it was stirred at 130°C for forty minutes. Water was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1) and 5-isopropoxy-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio) benzoic acid methyl ester 8.90 mg (yield = 7 %) were obtained as a colourless oily substance.

To methanol solution (1.0 ml) of the obtained ester, 2N sodium hydroxide aqueous solution 0.14 ml (0.29 mmol) was added, and the reaction liquor was stirred at room temperature for five hours. 2N hydrochloric acid aqueous solution was added to the reaction liquid, extraction was carried out with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure, and crude product of carboxyl body was obtained.

2-amino-thiazolo [5,4-b]-pyridine 8.20 mg (0.054 mol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate 5.00 mg

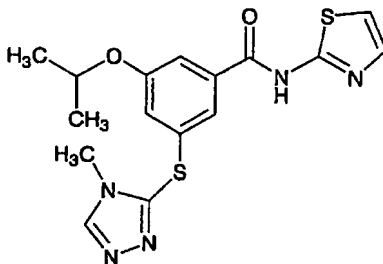
(0.037 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride 7.10 mg (0.037 mol) were added to N,N-dimethylformamide solution (1.2 ml) of the obtained carboxyl body, and thereafter, it was stirred at room temperature overnight. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1) and the title compound was obtained as a white solid. Analysis data of the compound obtained by Production Example 74 are shown below.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.54-4.62 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 4.6, 8.2$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J = 1.4, 4.6$ Hz), 9.07 (1H, s).

ESI-MS(m/e) = 430 ($M+H$) $^+$.

Using the same process as in the aforesaid Production Example 74, the compounds of Production Example 75 to Production Example 88 were obtained. Below, among these compounds, analysis data of the representative usual compound is shown.

Production Example 75



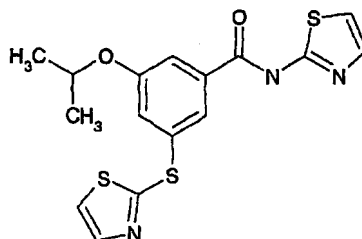
Preparation of 5-isopropoxy-3-(4-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 75 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-iodo-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 74, 2-aminothiazole and 3-mercapto-4-methyl-[1,2,4] triazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.65 (3H, s), 4.53-4.57 (1H, m), 6.98 (1H, q, $J = 3.5$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.29 (1H, s).

ESI-MS (m/e) = 374 ($M-H$) $^-$.

Production Example 76

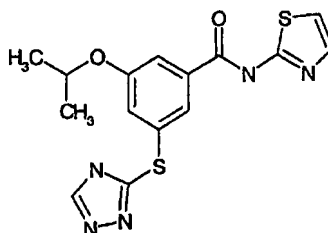


Preparation of 5-isopropoxy-3-thiazol-2-yl sulphanyl-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 76 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-iodo-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester-2-aminothiazole obtained by Production Example 75 and 2-mercapto-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.54-4.62 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.29-7.32 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 1.5, 2.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

Production Example 77



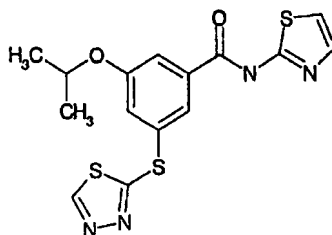
Preparation of 5-isopropoxy-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 77 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-iodo-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 74, 2-aminothiazole and 3-mercapto-[1,2,4] triazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.59-4.63 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 1.0$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 1.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 1.0$ Hz), 8.24 (1H, s).

ESI-MS (m/e) = 362 ($M+H$) $^+$

Production Example 78



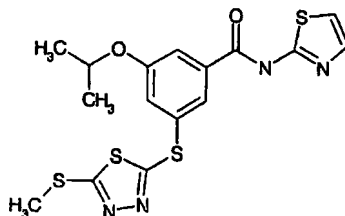
Preparation of 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulfanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 78 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-iodo-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 74, 2-aminothiazole and 2-mercapto-[1,3,4] thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ = 1.37 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.71-4.81 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.45 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.68 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.89 (1H, t, J = 1.8 Hz), 9.32 (1H, s).

ESI-MS (m/e) = 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 79



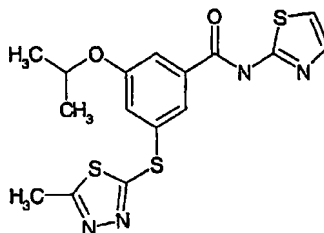
Preparation of 5-isopropoxy-3-(5-methyl sulphanyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 79 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-iodo-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 74, 2-aminothiazole and 2-mercapto-5-methyl sulphanyl-[1,3,4] thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.75 (3H, s), 4.55-4.63 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, t, J = 1.8 Hz).

ESI-MS (m/e) = 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 80

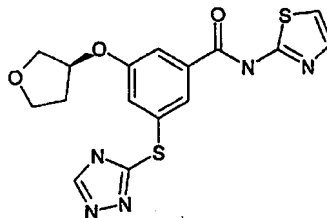


Preparation of 5-isopropoxy-3-(5-methyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 80 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-iodo-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 74, 2-aminothiazole and 2-mercapto-5-methyl-[1,3,4] thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.72 (3H, s), 4.56-4.64 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 1.8$ Hz) ESI-MS (m/e) = 393 ($M+H$) $^+$.

Production Example 81



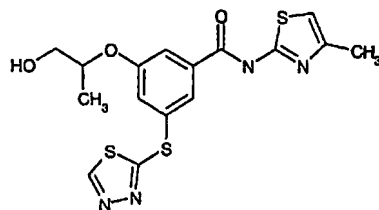
Preparation of 5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-benzamide

The compound of Production Example 81 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 2-aminothiazole, 3-mercapto-[1,2,4] triazole and 5-iodo-3-(tetrahydrofuran-3-yloxy) benzoic acid methyl ester obtained by the same method as in Production Example 74, using (3R)-3-bromopropane instead of 2-bromopropane.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.24 (2H, m), 3.89-4.02 (4H, m), 4.94-4.98 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.32 (1H, s).

ESI-MS (m/e) = 390 ($M+H$) $^+$

Production Example 82



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide

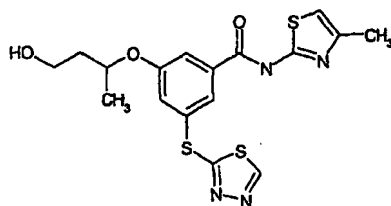
The compound of Production Example 82 was obtained a colourless oily substance using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 2-mercapto-[1,3,4] thiadiazole and 3-(2-tert-butyl-dimethyl siloxy-1-methyl-ethoxy)-5-iodo-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide obtained using the same process as in Production Example 65 using 3-hydroxy-5-iodo-benzoic acid methyl ester, 1-tert dimethyl siloxy-2-hydroxypropane and 2-amino-4-methyl-thiazole.

Moreover, removal of tert-butyldimethylsiloxy group which is protecting group of hydroxy group was carried out using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 2.38 (s, 3H), 4.79 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 9.08 (s, 1H).

ESI-MS (m/e) = 409 (M+H)⁺

Production Example 83



Preparation of 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide

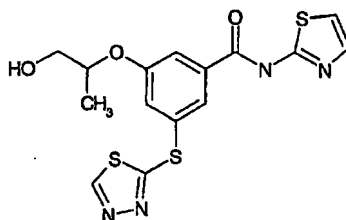
The compound of Production Example 83 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 2-mercapto-[1,3,4] thiadiazole and 3-(3-tert-butyldimethylsiloxy-1-methyl-propoxy)-5-iodo-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide obtained using the same method as in Production Example 65 using 3-hydroxy-5-iodo-benzoic acid methyl ester, 5-tert-butyldimethylsiloxy-pentane-2-ol and 2-amino-4-methyl-thiazole. Moreover, removal of tert-butyldimethylsiloxy group which is the protecting group of hydroxy group was carried out

using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures,.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 2.10-1.75 (m, 4H), 2.18 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 3.78 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.56 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 7.38 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.1(br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 423 ($M+H$) $^+$

Production Example 84



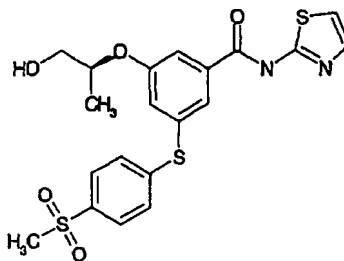
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methoxy-3-([1,3,4]thiadiazol-2-yl)sulphonyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 84 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(2-tert-butyldimethylsiloxy-1-methyl-propoxy)-5-iodo-N-(thiazol-2-yl)-benzamide obtained using the same method as in Production Example 65 using 3-hydroxy-5-iodo-benzoic acid methyl ester, 1-tert butoxy-2-ol and 2-aminothiazole, 2-mercapto-[1,3,4]thiadiazole. Moreover, for the removal of tert-butyldimethylsiloxy group which are protecting group of hydroxy group, the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures may be used.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 3.80 (m, 2H), 4.62 (sextet, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.40 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 9.09 (s, 1H).

ESI... MS(m/e) = 395 ($M+H$) $^+$

Production Example 85



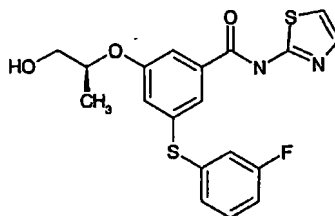
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methoxy-3-(4-methanesulphonyl phenyl)sulphonyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 85 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 74, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(2-tert-butyldimethylsiloxy-1-methyl-propoxy)-5-iodo-N-(thiazol-2-yl)-benzamide obtained using the same method as in Production Example 65 using 3-hydroxy-5-iodo-benzoic acid methyl ester, 1-tert-butyldimethylsiloxy-butane-2-ol, 2-aminothiazole and 2-mercapto-[1,3,4] thiadiazole. Moreover, the removal of the tert-butyldimethylsiloxy group which is protecting group of hydroxy group, was carried out in accordance with the process of Production Example 2, a method in accordance with this or a combination of these and a conventional method.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.07 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.24 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.84 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 11.3(br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 86



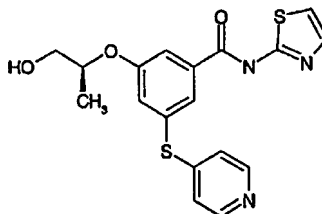
Preparation of 3-(3-fluoro-phenylthio)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 86 was obtained as a white amorphous substance by the same method as in Production Example 74, a process in accordance with this or combining these and conventional method using 3-fluoro thiophenol, 3-(2-tert-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethoxy)-5-iodo-N-(thiazol-2-yl)-benzamide obtained by the same method as in Production Example 65 using 3-hydroxy-5-iodo-benzoic acid methyl ester, 1-(tert dimethyl siloxy)-2-hydroxypropane and 2-aminothiazole. Moreover, removal of tert-butyldimethylsiloxy group which was a protecting group of hydroxy group was carried out by the same method as in Production Example 2, a process in accordance with this or a combination of this and a conventional method.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.75 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.18-6.95 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H).

ESI-MS (m/e) = 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 87



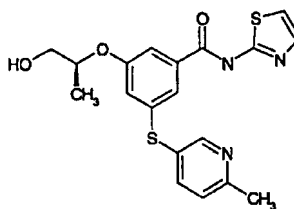
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(pyridin-4-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 87 was obtained as a yellow oily material by the same method as in Production Example 74, a process in accordance with this, or a combination of these and conventional method using 4-mercaptopyridine and 3-(2-tert-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethoxy)-5-iodo-N-(thiazole-2-yl)-benzamide obtained by the same method as in Production Example 65 using 3-hydroxy-5-iodo-benzoic acid methyl ester, 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-aminothiazole. Moreover, the removal of tert-butyldimethylsiloxy group which was a protecting group of hydroxy group was carried out by the same method as in Production Example 2, a process in accordance with this, or a combination of these and conventional method.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 3.72 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 4.68 (sextet, 1H, $J = 6.1$ Hz), 7.20 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85(m, 1H), 8.36(m, 2H).

ESI-MS (m/e) = 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 88



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

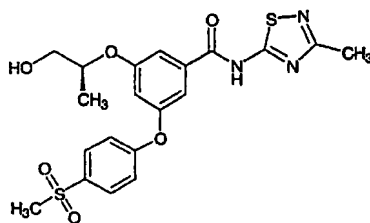
The compound of Production Example 88 was obtained as a white amorphous material by the same method as in Production Example 74, a process in accordance with this, or a combination of these and conventional method using 3-mercapto-6-methyl-pyridine and 3-(2-tert-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethoxy)-5-iodo-N-(thiazol-2-yl)-benzamide obtained using the same method as in Production Example 65 using 3-hydroxy-5-iodo-benzoic acid methyl ester, 1-(tert dimethyl siloxy)-2-hydroxypropane and 2-aminothiazole. Moreover, the removal of tert-butyldimethylsiloxy group which waas a protecting group of hydroxy group was carried out by the same method as in Production Example 2, a process in accordance with this, or a combination of these and

conventional method.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 2.54 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 12.0(br, 1H)

ESI-MS (m/e) = 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 89



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)-benzamide

4-methanesulphonyl-bromobenzene 33.4 g (142 mmol), palladium acetate 2.67 g (11.9 mmol), 2-(di-tert-butylphosphino) biphenyl 5.31 g (17.8 mmol), potassium phosphate 50.3 g (237 mmol) were added to toluene solution (375 ml) of 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester 25.0 g (119 mmol), and thereafter, reactor was sealed, and thereafter, it was stirred at 130°C for six hours. Ethyl acetate was added to the reaction liquor and it was filtered, and thereafter concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1), and 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester 31.0 g (yield = 69%) was obtained as a white solid.

Trifluoroacetic acid 60 ml was added with ice cooling to methylene chloride solution (100 ml) of the obtained 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester 30.9 g (84.3 mmol), and thereafter the reaction liquor was stirred at room temperature for four hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1) and 5-hydroxy-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy) benzoic acid methyl ester 15.2 g (yield = 56%) was obtained as a white solid.

(2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane 11.8 g (62.1 mmol) and triphenyl phosphine 16.3 g (62.1 mmol) were added to tetrahydrofuran solution (200 ml) of the obtained 5-hydroxy-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy) benzoic acid methyl ester 10.0 g (31.0 mmol), and thereafter, 40 % toluene solution 33.8 ml (77.6 mmol) of diethylazo dicarboxylate was added with ice cooling and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 8 : 2) and 5-((1S)-2-(tert-butyldimethylsiloxy)-1-methyl-

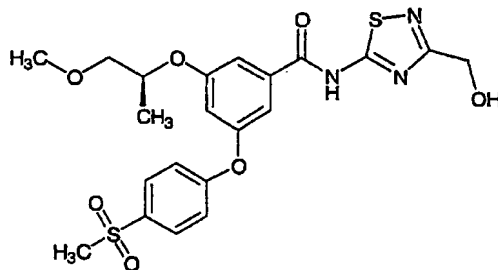
ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-benzoic acid methyl ester was obtained as a yellow oily substance.

Using the obtained 5-((1S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-benzoic acid methyl ester 200 mg (0.40 mmol) and 5-amino-3-methyl-[1,2,4] thiadiazole, the compound of Production Example 89 was obtained as a colourless amorphous material using the same method as in Production Example 2, a process in accordance with this, or a combination of these and conventional method.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (d, 6H, $J = 6.2$ Hz), 2.50 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.68 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 4.58-4.63 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 90



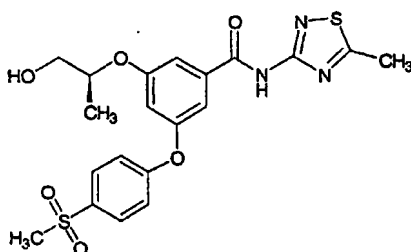
Preparation of N-[3-hydroxymethyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl]-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy) benzamide

The compound of Production Example 90 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-methoxy-2-propanol and 5-amino-3-(t-butyldimethylsiloxy methyl)-[1,2,4] thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.09 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.92 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (1H, br), 7.93 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)

ESI-MS (m/e) = 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 91



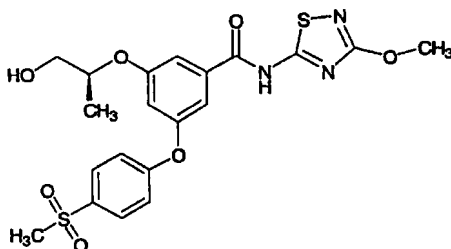
Preparation of 5-(3-hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-[5-methyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl] benzamide

The compound of Production Example 91 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-5-methyl-[1,2,4] thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.76 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 9.27 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 464 ($M+H$) $^+$

Production Example 92

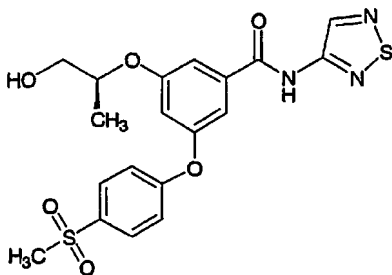


Preparation of 5-(hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(3-methoxy-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide

The compound of Production Example 92 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 5-amino-3-methoxy-[1,2,4] thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 3.12 (s, 3H), 3.80 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 11.2 (br, 1H).

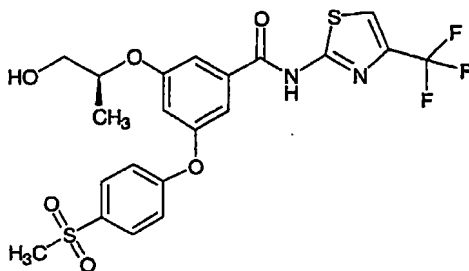
ESI-MS (m/e) = 480 ($M+H$) $^+$

Production Example 93Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1,2,5-thiadiazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 93 was obtained as straw-coloured amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-[1,2,5] thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 1.91 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 3.09 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.92 (m, 1H), 9.32 (s, 1H).

ESI-MS (m/e) = 450 ($M+H$) $^+$

Production Example 94Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl) benzamide

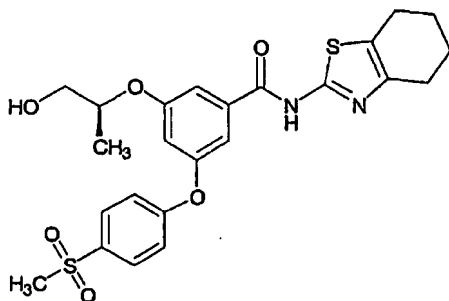
The compound of Production Example 94 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-4-trifluoromethyl-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.11 (s, 3H), 3.78 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.57-4.63 (m,

1H), 6.91 (s, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

ESI-MS (m/e) = 517 (M+H)⁺

Production Example 95



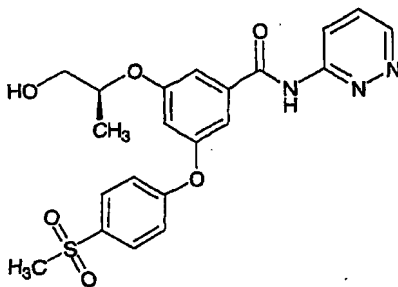
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo thiazol-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 95 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo thiazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.29 (m, 3H), 1.82-1.86 (m, 4H), 2.57-2.72 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.54-4.56 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H).

ESI-MS (m/e) = 503 (M+H)⁺

Production Example 96



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(pyridazin-3-yl)-benzamide

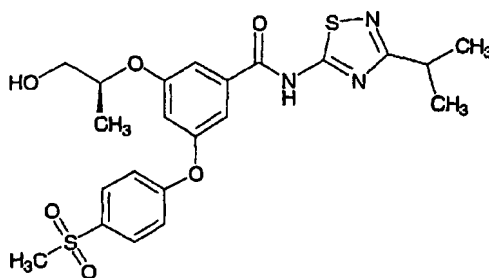
The compound of Production Example 96 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-

methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-pyridazine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 5.9$ Hz), 2.55 (brs, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.59 (qt, 1H, $J = 5.9, 5.5$ Hz), 6.83 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.90 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.93 (m, 1H), 9.54 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 444 ($\text{M}+\text{H}^+$), 442 ($\text{M}-\text{H}^-$)

Production Example 97



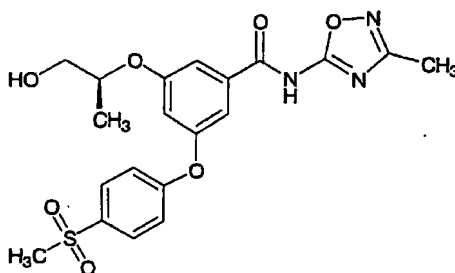
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(3-isopropyl-[1,2,4]-triazol-5-yl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy) benzamide

The compound of Production Example 97 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 5-amino-3-isopropyl-[1,2,4] triazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (q, 6H, $J = 7.0$ Hz), 3.10 (s, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.77-3.79 (m, 2H), 4.57-4.62 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz)

ESI-MS (m/e) = 492 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Production Example 98



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4] oxadiazol-5-yl) benzamide

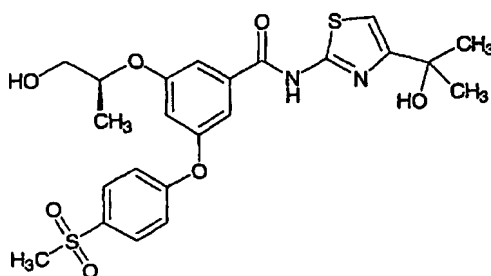
The compound of Production Example 98 was obtained as a colourless amorphous material using

the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 5-amino-3-methyl-[1,2,4] oxadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J = 5.9$ Hz), 2.31 (s, 3H), 3.108 (s, 3H), 3.75-3.76 (in, 2H), 4.57-4.58 (m, 1H), 5.60 (brs, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 10.52 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 446 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 99



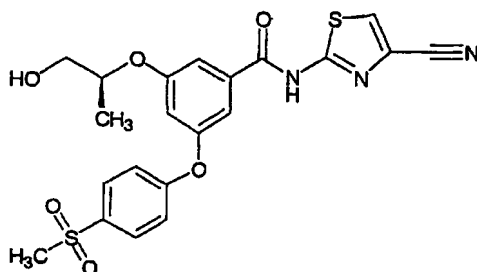
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonyl phenoxy) benzamide

The compound of Production Example 99 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.61 (6H, s), 3.08 (3H, s), 3.75-3.84 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.88 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (1H, br), 7.45 (1H, br), 7.95 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)

ESI-MS (m/e) = 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 100



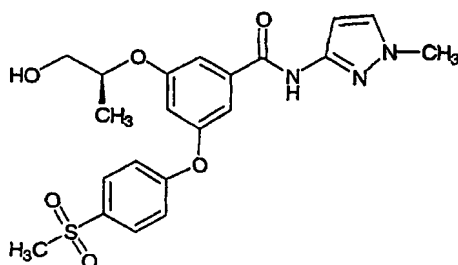
Preparation of N-(4-cyano-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy) benzamide

The compound of Production Example 100 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-4-cyano-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 2.48 (brs, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.59-4.62 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 10.52 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 472 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 101



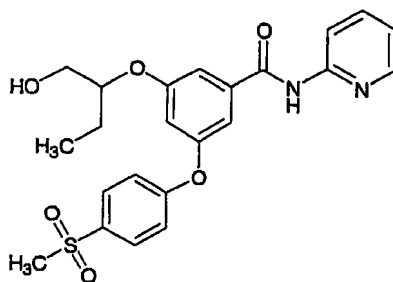
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 101 was obtained as white crystal using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 3.08 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.30 (m, 2H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.45 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 102



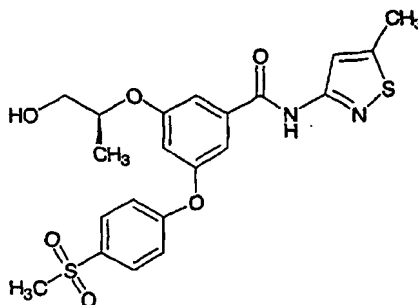
Preparation of 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 102 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxy butane and 2-amino-pyridine used instead of 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89 and (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz), 1.76 (qd, 2H, $J = 7.7, 6.2$ Hz), 2.10 (brs, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.38-4.44 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, $J = 4.0, 8.4$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz) 7.17 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.62 (brs, 1H).

ESI-MS(m/e); 457 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Production Example 103



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(5-methyl-isothiazol-3-yl) benzamide

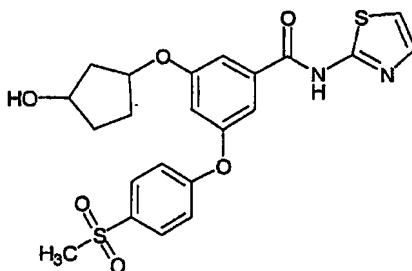
The compound of Production Example 103 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-

hydroxypropane and 3-amino-5-methyl-iso thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 2.58 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.15 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 9.12 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 104



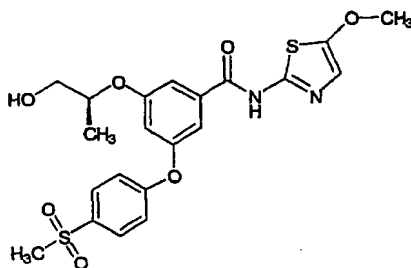
Preparation of 5-(3-hydroxy-cyclopentyl oxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 104 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(tert-butyl diphenyl siloxy) cyclopentanol and 2-amino-thiazole instead of (2R)-1-(t-butyl dimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89,.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.82-4.84 (s, 1H), 6.82 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)

ESI-MS (m/e) = 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 105



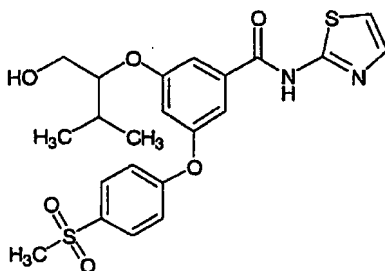
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(5-methoxy-thiazol-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 105 was obtained as white solid using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyl dimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-5-methoxy-thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.07 (s, 3H), 3.75 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.87 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.90 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 11.5(br, 1H)

ESI-MS (m/e) = 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 106



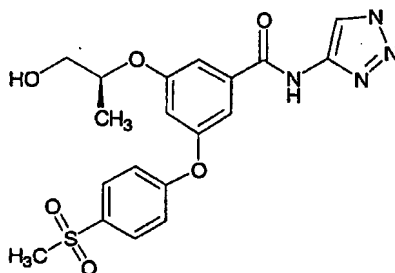
Preparation of 5-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 106 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 1-(tert-butyldimethylsiloxy)-3-methyl-butane-2-ol and 2-amino-thiazole instead of (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.18 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 7.39 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 12.0(br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 107



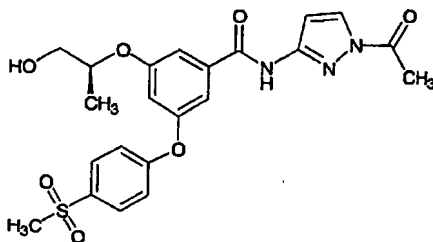
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1H-[1,2,3] triazol-4-yl) benzamide

The compound of Production Example 107 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 4-amino-1H-[1,2,3] triazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.11 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.67-3.68 (m, 2H), 4.56-4.60 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.08 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 431 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 108



Preparation of N-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy) benzamide

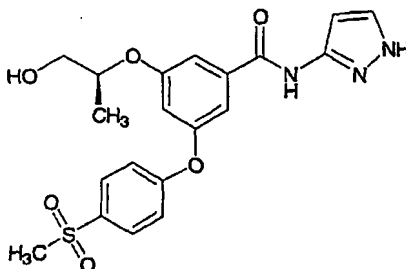
The compound of Production Example 108 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-acetyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.65 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.98 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J =$

3.OHZ), 8.46 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 474 (M+H)⁺

Production Example 109



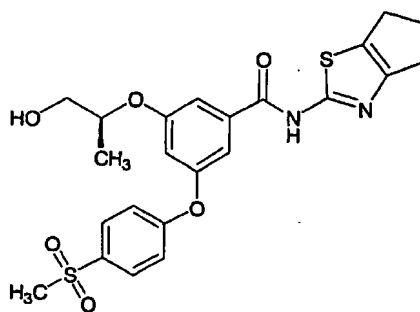
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 109 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-pyrazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 3.05 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.06 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.14 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.72 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 432 (M+H)⁺

Production Example 110



Preparation of N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy) benzamide

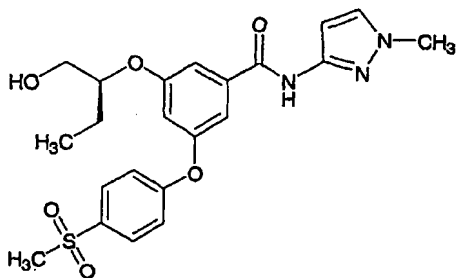
The compound of Production Example 110 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-

methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(tert-butyltrimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-5,6-dihydro-4H-cyclopentane thiazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (d, 3H, J=6.2Hz), 2.44 (tt, 2H, J = 7.0, 7.0 Hz), 2.61 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.08 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J = 9.2 Hz)

ESI-MS (m/e) = 489 (M+H)⁺, 487 [M-H]⁻

Production Example 111



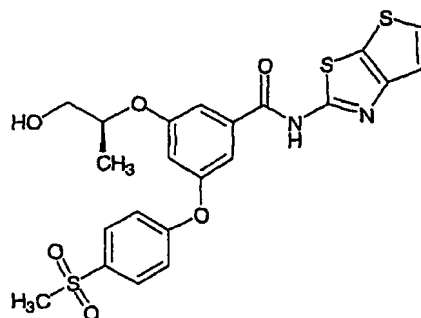
Preparation of 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Preparation Example 111 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using (2R)-1-(tert-butyltrimethylsiloxy)-butane-2-ol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole instead of 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89 and (2R)-1-(tert-butyltrimethylsiloxy)-2-hydroxypropane.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.69 (quintet, 1H, J = 7.5 Hz), 2.75 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.06 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.09 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.11 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.03 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 460 (M+H)⁺

Production Example 112



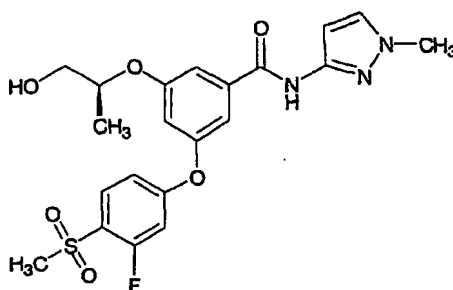
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(thieno [3,2-d] thiazol-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 112 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-thieno [3,2-d] thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.2\text{Hz}$), 2.05 (brs, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.76-3.78 (m, 2H), 4.55-4.57 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.11 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 10.42 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 505 ($\text{M}+\text{H}^+$), 503 ($\text{M}-\text{H}^-$)

Production Example 113



Preparation of 3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

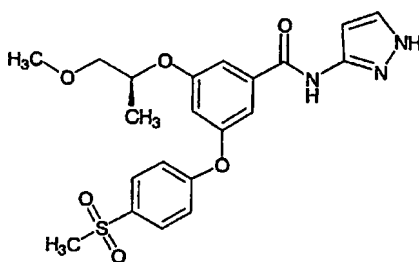
The compound of Production Example 113 was obtained as white crystal using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl phenoxy)-5-hydroxy-benzoic acid methyl ester obtained using the same process as in Production Example 42, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.3\text{ Hz}$), 2.20 (t, 1H, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.23 (s, 3H), 3.77 (m, 2H),

3.80 (s, 3H), 4.57 (sextet, 1H, $J = 4.5$ Hz), 6.79-6.93 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.92 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.57 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 464 ($M+H$)⁺

Production Example 114



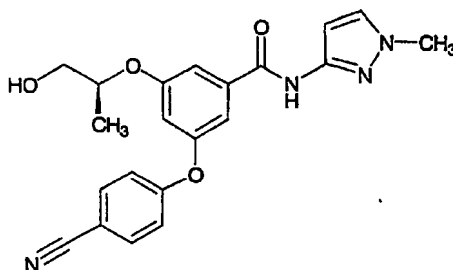
Preparation of 3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl)benzamide

The compound of Production Example 114 was obtained as a white amorphous substance using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxybenzoic acid methyl ester obtained in Production Example 89, (2R)-1-methoxy-2-propanol and 3-amino-pyrazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.05 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (t, 1H, $J_{E2.2}$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.09 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (s,t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 9.80 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 446 ($M+H$)⁺

Production Example 115



Preparation of 3-(4-cyano-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide

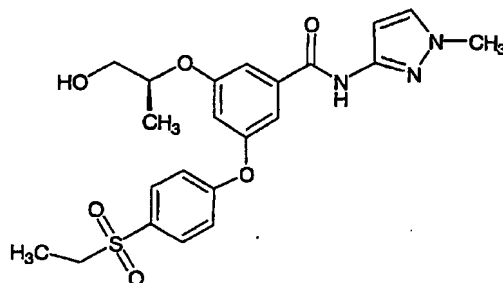
The compound of Production Example 115 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-

hydroxypropane, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 3-(4-cyano-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by same process as in Production Example 1 using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester and p-cyanophenyl boric acid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 2.31 (brs, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.54 (qt, 1H, $J = 6/2\text{H}_2, 4-$ Hz), 6.177 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.78 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.63 (d, 2H, 8.8 Hz), 8.64 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 116



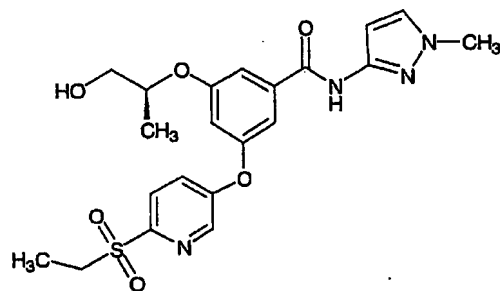
Preparation of 3-(4-ethylsulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 116 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of such procedures, using (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 3-(4-ethylthio-phenoxy)-5-hydroxy-benzoic acid methyl ester obtained by deprotecting methoxy methyl group of 3-(4-ethylthio-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by the same process as in Production Example 1 using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester and p-ethylthio phenyl boric acid, (.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.33 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz), 2.05 (brs, 1H), 3.14 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.56 (qt, 1H, $J = 6.2, 3.7$ Hz), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.11 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.28 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.41 (brs, 1H)

ESI-MS(m/e) = 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 458 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 117



Preparation of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine 178 mg (0.71 mmol) and cesium carbonate 232 mg (0.71 mmol) were added to N,N-dimethylformamide solution (1.0 ml) of 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester 100 mg (0.47 mmol) and thereafter, under a nitrogen atmosphere, it was stirred at 100°C for two hours 30 minutes. Ammonium chloride aqueous solution and ethyl acetate were added to the reaction liquor, aqueous layer was extracted with ethyl acetate and thereafter the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, concentrated under reduced pressure. The obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1) and 3-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-5-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester 165 mg (yield = 91%) was obtained as a colourless oily substance.

To methylene chloride solution (50.0 ml) of the obtained ester 11.8 g (30.9 mmol), trifluoroacetic acid 30.0 ml were added, and the reaction liquor was stirred at room temperature for five hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) and 3-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-5-hydroxybenzoic acid methyl ester 8.86 g (yield = 85%) were obtained as a colourless oily substance.

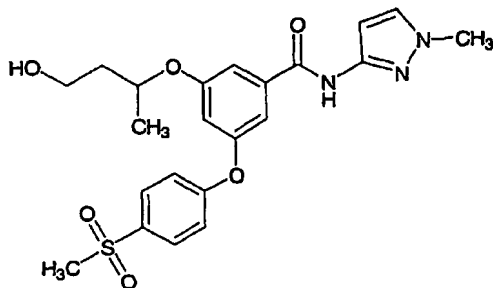
(2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane 1.02 g (5.34 mmol) and triphenyl phosphine 1.40 g (5.34 mmol) were added to tetrahydrofuran solution (30.0 ml) of the obtained phenol body 1.00 g (2.97 mmol), and thereafter, 40 % toluene solution 2.42 ml (5.34 mmol) of diethylazodicarboxylate was added with ice cooling and the mixture stirred at room temperature for one hour. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was refined using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 3 : 2) and 3-((1S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-methyl-ethoxy)-5-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-benzoic acid methyl ester 1.31 g (yield = 87%) were obtained as a colourless oily substance.

The compound of Production Example 117 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using the obtained 3-((1S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-methyl-ethoxy)-5-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-benzoic acid methyl ester and 3-amino-1-methylpyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.33 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 3.40 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.75-3.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H, $J = 6.2, 1$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.81 (strange dd, 1H, $J = 2.2, 2.2\text{H}$), 7.14 (α d) 1H, $J = 2.2, 1.7$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.32 (s,d, 1H, $J = 2.2, 1.7$ Hz), 7.43 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.45 (brs, 1H), 8.47 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 459 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 118



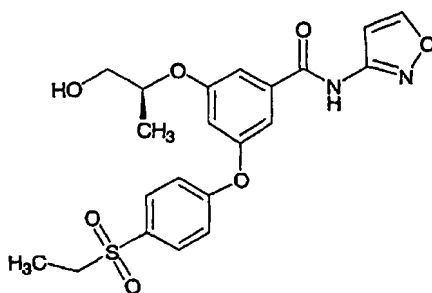
Preparation of 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 118 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 89, 4-(tert-butyldimethylsiloxy)-butane-2-ol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.88-1.93 (2H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.78-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.11/7.18 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.35 (1H, br), 7.92 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.51 (1H, br).

ESI-MS (m/e) = 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 119



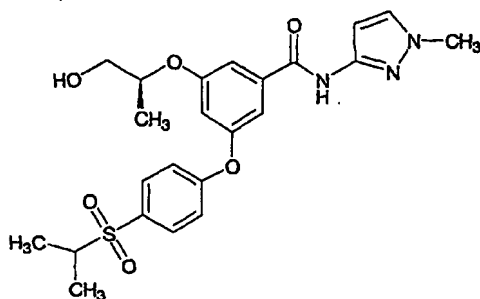
Preparation of 3-(4-ethane sulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 19 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of such procedures, using (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane, 3-amino-isoxazole and 3-(4-ethylthio-phenoxy)-5-hydroxy-benzoic acid methyl ester obtained by deprotecting the methoxy methyl group of 3-(4-ethylthio-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by same process as in Production Example 1 using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester and p-ethylthio phenyl boric acid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1/32 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 3.13 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.87 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.31 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.34 (s, 1H).

ESI-MS (m/e) = 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 120



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-isopropyl sulfonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

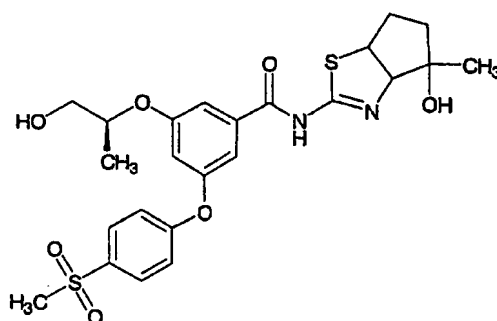
The compound of Production Example 120 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of such procedures, using (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 3-(4-isopropylthio-phenoxy)-5-hydroxy-benzoic acid methyl ester obtained by

deprotecting the methoxy methyl group of 3-(4-isopropylthio-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by same process as in Production Example 1 using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester and p - isopropylthio phenyl boric acid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.32 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz), 3.20 (septet, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.76-3.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.55 (qt, 1H, $J = 6.2, 4.0$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.80 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.13 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.29 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.61 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 472 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 121



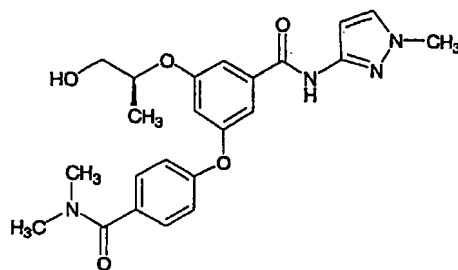
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxy-4-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy) benzamide

The compound of Production Example 121 was obtained as a colourless amorphous substance material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of such procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 89, (2R)-1-(t-butyltrimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-amino-4-hydroxy-4-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta thiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.33 (3H, m), 1.60 (3H, s), 2.56 (2H, m), 2.75-3.07 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.74-3.82 (2H, m), 4.53-4.65 (1H, m), 6.75-6.83 (1H, m), 7.11-7.20 (3H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 519 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 122

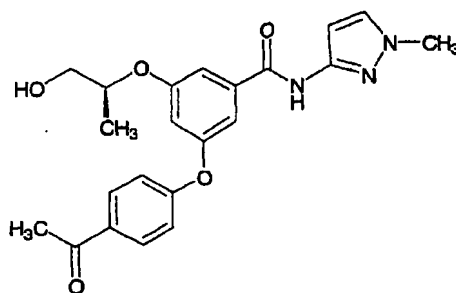


Preparation of 3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 122 was obtained as colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-hydroxy-benzoic acid methyl ester obtained by deprotecting the methoxy methyl group of 3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-methoxy-methoxy-benzoic acid methyl ester obtained by converting the formyl group of 3-(4-formyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by same process as in Production Example 1 from 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester and p-formylphenyl boric acid, to a carboxyl group and thereafter carrying out a condensation reaction with dimethylamine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 2.11 (brs, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.54-4.58 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.10 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 8.49 (brs, 1H) ES mechanic one MS(m/e) = 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 437 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 123



Preparation of 3-(4-acetyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

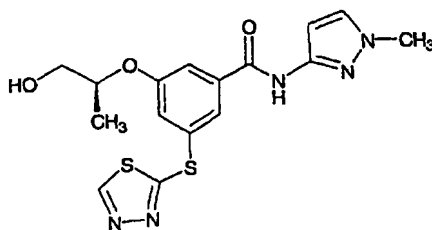
The compound of Production Example 123 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination

of such procedures, using (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 3-(4-acetyl-phenoxy)-5-hydroxy-benzoic acid methyl ester obtained by deprotecting the methoxymethyl group of 3-(4-acetyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by reacting methyl magnesium bromide with 3-(4-formyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained using the same method as in Production Example 122 and, subjecting to a successive oxidation reaction.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 2.59 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.52-4.56 (m, 1H, $J_{\text{F6.2}}$, -Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), dd, 1H, $J = 2.2$, 1.8 Hz), 7.04 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J = 1.8$, 1.8 Hz), 7.25 (dd, 1H, $J = 2.2$, 1.8 Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.52 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 408 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Production Example 124



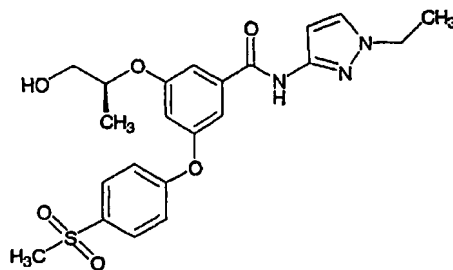
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl sulphanyl) benzamide

The compound of Production Example 124 was obtained as a colourless amorphous material using the same procedures as in Production Example 74 or 82, a procedure in accordance with these or a combination of such procedures, using 3-hydroxy-5-iodobenzoic acid methyl ester, 1-tert dimethyl siloxy-2-hydroxypropane, 2-mercapto-[1,3,4] thiadiazole and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole..

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.74-3.79 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.54-4.63 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.39 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.69 (1H, m), 8.55 (1H, br), 9.05 (1H, s).

ESI-MS (m/e) = 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 125



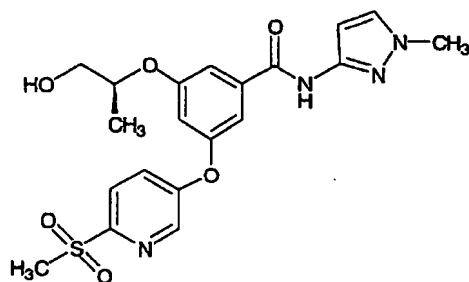
Preparation of N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy) benzamide

The compound of Production Example 125 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 89, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-ethyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.43 (plain), 3.07 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.05 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.56 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.12 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.70 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 460 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Production Example 126



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

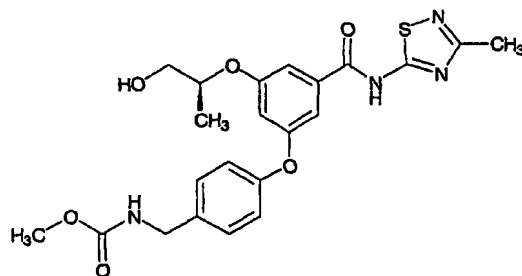
The compound of Production Example 126 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 3.22 (s, 3H), 3.75(m32H), 3.78 (s, 3H), 4.55 (m,

1H), 6.75 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H, J = 2.9, 8.5 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 8.65 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 447 (M+H)⁺

Production Example 127



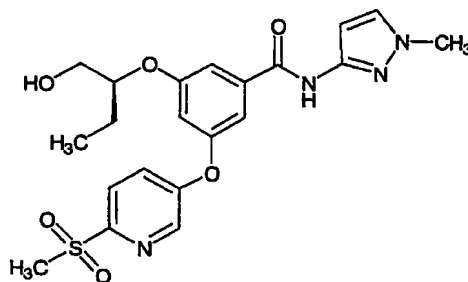
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide

Compound of Production Example 127 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane, 5-amino-3-methyl-[1,2,4] - thiadiazole, and 3-(4-methoxycarbonylamino methylphenoxy)-5-hydroxybenzoic acid methyl ester obtained by deprotecting the methoxy methyl group of 3-(4-methoxycarbonylamino methylphenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained using the same method as in Production Example 59 using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester instead of 5-hydroxy-3-isopropoxy benzoic acid methyl ester.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 2.45 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.35 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 4.50-4.57 (m, 1H, J = 6.2Hz,-), 5.08 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 10.8(brs, 1H).

ESI... MS(m/e) = 495 (M+Na)⁺, 473 (M+H)⁺, 471 (M-H)⁻

Production Example 128



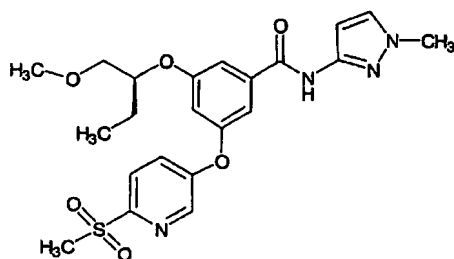
Preparation of 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) benzamide

methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 128 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, (2S)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxy butane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.79-3.82 (m, 5H), 4.36-4.40 (m, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 2.6, 8.9 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

ESI-MS (m/e) = 461 (M+H)⁺

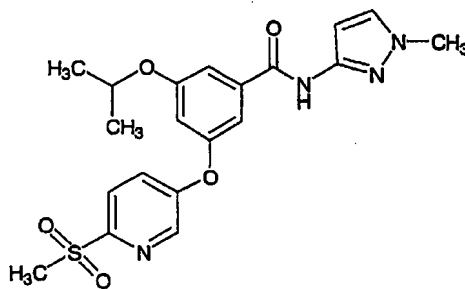
Production Example 129Preparation of 3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 129 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, (2S)-1-methoxy-2-hydroxy butane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.74-1.79 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.56-3.57 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.37-4.40 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.87 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 2.0, 8.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 2.0 Hz)

ESI-MS (m/e) = 475 (M+H)⁺

Production Example 130



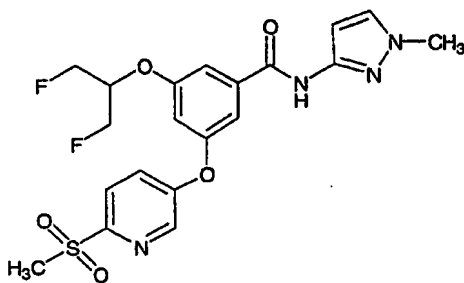
Preparation of 5-isopropoxy-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 130 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 130, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, 2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 6H, $J = 6.2$ Hz), 3.22 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.75 (septe, 1H, $J = 6.2$ Hz), 6.74 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J = 2.9$, 8.8 Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.44 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 8.64 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 431 ($M+H$) $^+$

Production Example 131



Preparation of 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

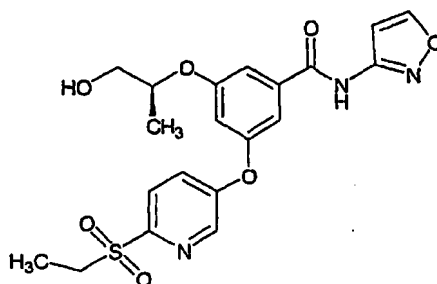
The compound of Production Example 131 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.55-4.61 (m, 2H), 4.61-4.80 (m, 3H), 6.75 (m,

1H), 6.88 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.04 (d, 1H), 8.144 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.84 (br, 1H).

ESI-MS (m/e) = 467 (M+H)⁺

Production Example 132



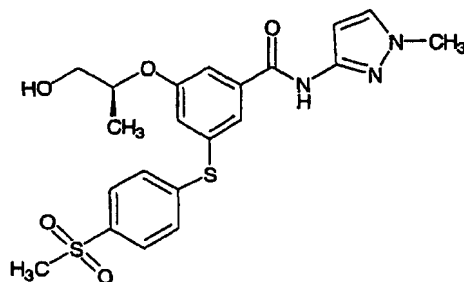
Preparation of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 132 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-isoxazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.31 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 2.22 (brs, 1H), 3.40 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.75-3.77 (m, 2H), 6.2, -Hz 4.56-4.61 (m, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.26 (d, 1H, 0.7 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.8, 2.9 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 9.83 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 448 (M+H)⁺, 446 (M-H)⁻

Production Example 133



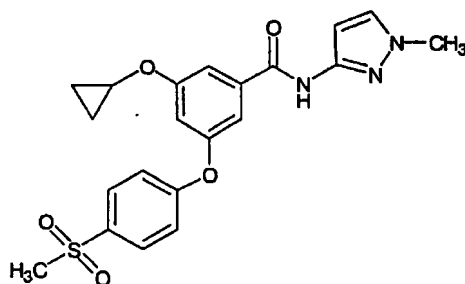
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphonyl)-N-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl) benzamide

methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 133 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Examples 74 or 82, a procedure in accordance with these or a combination of these and conventional procedures, using 3-hydroxy-5-iodobenzoic acid methyl ester, (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane, 4-methanesulphonyl benzene thiol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.05 (3H, s), 3.74-3.79 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.52-4.63 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.21 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, br).

ESI-MS (m/e) = 392 (M+H)⁺

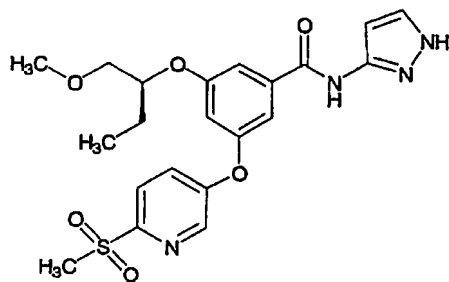
Production Example 134Preparation of 5-cyclopropyl oxy-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 134 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of such procedures, using p-methylthio phenyl boric acid, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 3-cyclopropyl oxy-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by reacting diethylzinc and diiodo-methane with 5-methoxymethoxy-3-vinyloxy-benzoic acid methyl ester obtained by reacting 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester with tetra vinyl tin and copper acetate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.70-0.85 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.78 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.52 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 428 (M+H)⁺

Production Example 135



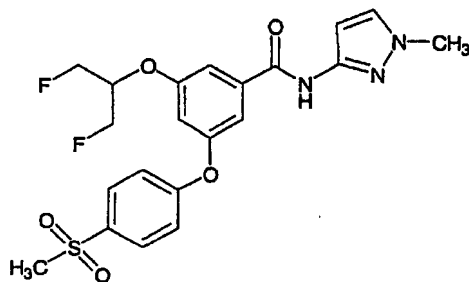
Preparation of 3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 135 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of such procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine (2R)-1-methoxy-2-hydroxy butane and 3-amino-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.69-1.78 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.58-3.59 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 1H), 6.84-6.85 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 8.04 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 9.92 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 461 ($M+H$) $^+$

Production Example 136



Preparation of 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

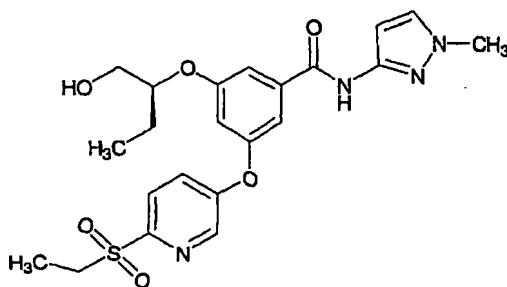
The compound of Production Example 136 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-methoxymethoxy-benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 89, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.59-4.76 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.93

(d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.76 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 466 (M+H)⁺

Production Example 137



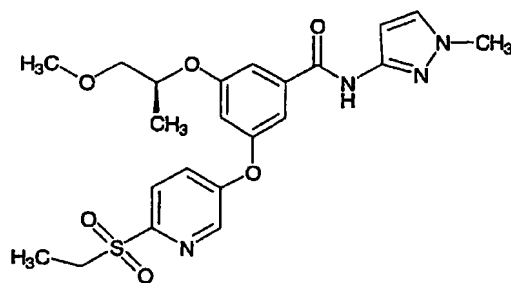
Preparation of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 137 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxy butane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.4Hz), 1.67-1.84 (m, 2H), 3.40 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 3.74-3.84 (m, 5H), 4.33-4.40 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, J = 2.6, 8.8 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

ESI-MS (m/e) = 475 (M+H)⁺

Production Example 138



Preparation of 5-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-3-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

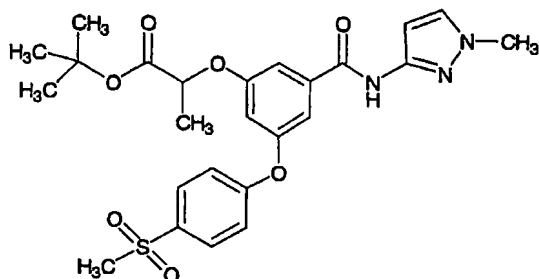
The compound of Production Example 138 was obtained as a colourless amorphous material using

the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, (2R)-2-hydroxy-1-methoxy propane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.34 (d, 3H, $J = 4.0$ Hz), 3.40 (s, 3H), 3.41 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.60 (qt, 1H, $J = 4.0, 6.2$ Hz), 6.78 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.14 (s, -1H), 7.28 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.31 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.48 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 8.49 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 475 ($\text{M}=\text{H}$) $^+$, 473 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 139



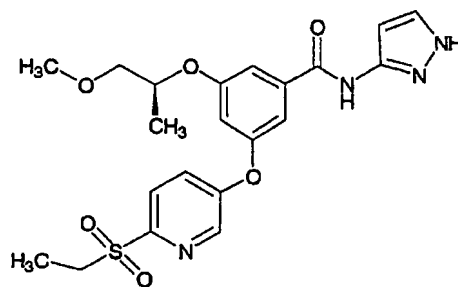
Preparation of 2-[3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid-tert-butyl ester

The compound of Production Example 139 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 1, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-(4-methylthiophenoxy) benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 1, 2-bromopropionic acid tert-butyl ester and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.60 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.07 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.69 (1H, q, $J = 6/8\text{Hz}$), 6.77 (1H, br), 7.10-7.16 (3H, m), 7.24 (1H, br), 7.29 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.38 (1H, br).

ESI MS(m/e) = 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 140



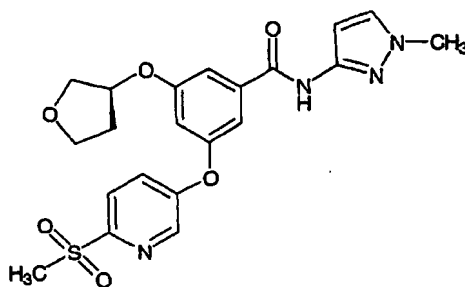
Preparation of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl)-benzamide

The compound of Production Example 140 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, (2R)-2-hydroxy-1-methoxy propane and 3-amino-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.34 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.40 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.41 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.60-4.65 (m, 1H, $J = 6.2\text{Hz}$, -Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.86 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 7.49 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.47 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 9.47 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 459 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$

Production Example 141



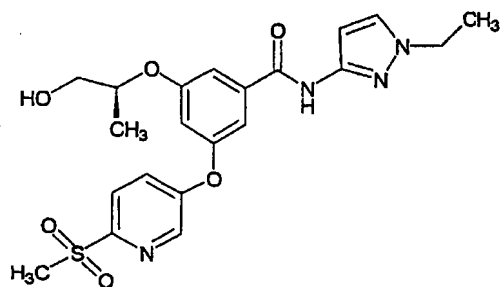
Preparation of 3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(tetrahydrofuran-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 141 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, (S)-(+)-3-hydroxytetrahydrofuran and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.26 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88-4.03

(m, 4H), 4.97 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J = 2.9$ -8.4 Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.44 (m, 1H), 8.45 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz) ESI-MS (m/e) = 459 ($M+H$)⁺

Production Example 142



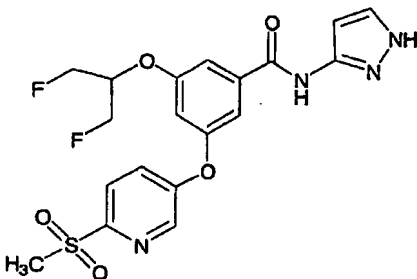
Preparation of N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy) benzamide

The compound of Production Example 142 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-ethyl-1H-pyrazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.47 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.98 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 4.07 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.58 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (t, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.13 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J = 2.6, 8.4$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.34 (m, 1H), 8.47 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 461 ($M+H$)⁺

Production Example 143



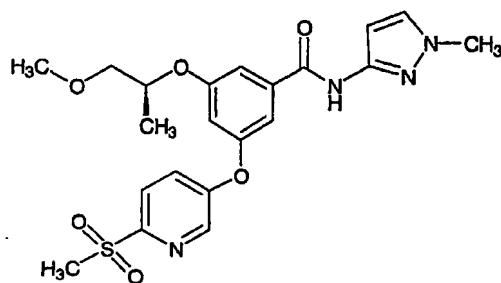
Preparation of 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 143 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-amino-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (s, 3H), 4.55-4.70 (m, 2H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.79 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 8.04 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.44 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 9.60 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 144



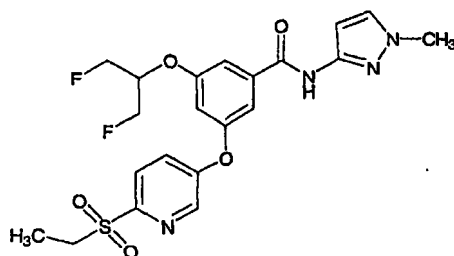
Preparation of 3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 144 was obtained as a colourless oily substance using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, (2R)-2-hydroxy-1-methoxy propane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 3.23 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.59 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J = 2.6, 8.6$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.47 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 8.66 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 145



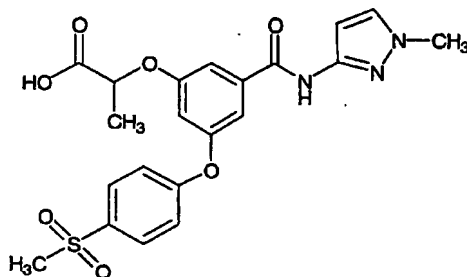
Preparation of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 145 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.33 (t, 3H, J = 7.42 Hz), 3.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.61-4.65 (m, 2H), 4.73-4.78 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H, J = 2.0, 1.8 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 1.8, 1.6 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 2.0, 1.6 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.63 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 481 (M+H)⁺, 479 (M-H)⁻

Production Example 146



Preparation of 2-[3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid

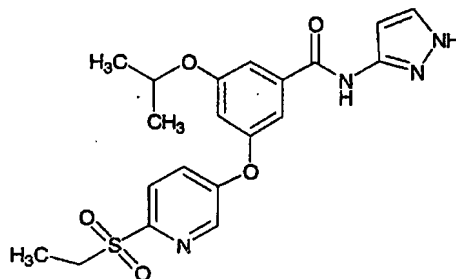
The compound of Production Example 146 was obtained as a white solid by converting the tert-butyl ester of the 2-[3-(4-methanesulphonyl phenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid-tert-butyl ester obtained by Production Example 139 to a carboxyl group. The process to transform ester into carboxyl group was carried out in accordance with Comprehensive Organic Transformations Richard L et al, VCHPublishers Co, 1988 and the like, a

process in accordance with it or a combination of these with conventional procedures.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ = 1.60 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.11 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.54-6.58 (1H, br), 6.84 (1H, br), 7.16-7.28 (3H, m), 7.34 (1H, br), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.9 Hz).

ESI-MS (m/e) = 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 147



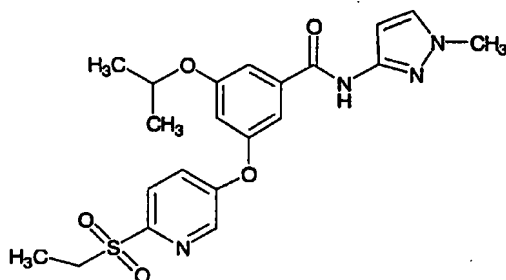
Preparation of 3-(6-ethanesulfonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(pyrazol-3-yl)benzamide

The compound of Production Example 147 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethanesulfonyl pyridine, 2-hydroxypropane and 3-amino-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.37 (d, 6H, J = 5.9 Hz), 3.39 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 4.60 (septet, 1H, J = 5.9 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 2.2, 2-2 Hz), 6.84 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 2.2, 2-6 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 2.6, 2.6 Hz), 9.03 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 429 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 148



Preparation of 3-(6-ethanesulfonylpyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide

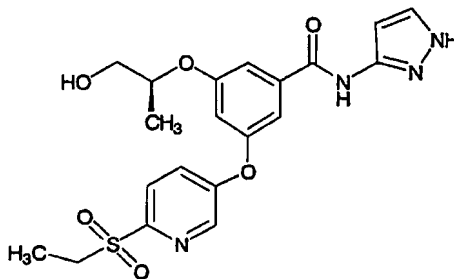
The compound of Production Example 148 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a

combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, 2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.37 (d, 6H, $J = 5.9$ Hz), 3.41 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.81 (s, 3H), 4.60 (septet, 1H, $J = 5.9$ Hz), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.36 (brs, 1H), 8.48 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 443 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 149



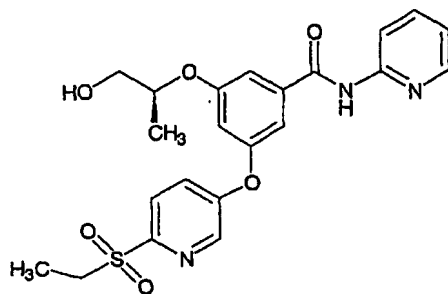
Preparation of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 149 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 [one drop of CD_3OD]) δ = 1.29 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 1.31 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 3.39 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.55 (septet, 1H, $J = 6.3$ Hz), 6.77 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.20 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.44 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 9.55 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 445 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 150



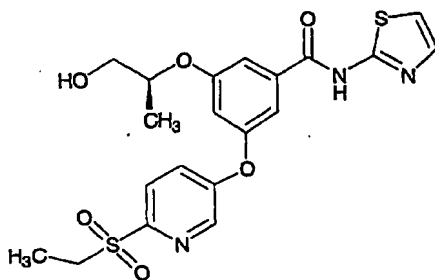
Preparation of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 150 was obtained as a colourless amorphous substance using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-aminopyridine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 1.33 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 3.41 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.78-3.80 (m, 2H), 4.62 (dq, 1H, $J = 4.5, 6.1$ Hz), 6.84 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, $J = 6.6, 5.1$ Hz), 7.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J = 8.4, 6.6$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.50 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 8-63 (brs, 1H).

ESI-MS(m/e) = 481[M+H] $^+$.

Production Example 151



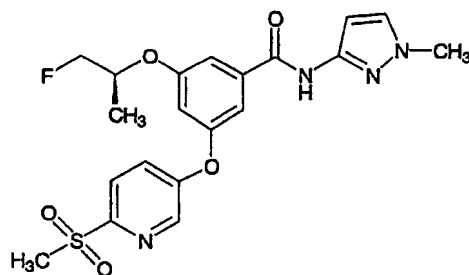
Preparation of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

The compound of Production Example 151 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-ethane sulfonyl pyridine, (2R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 2-aminothiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 1.33 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 3.41 (q, 2H, $J = 7.14$ Hz), 3.76-3.78 (m, 2H), 4.55-4.60 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.26 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.42 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.49 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz).

ESI-MS (m/e) = 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 462 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 152



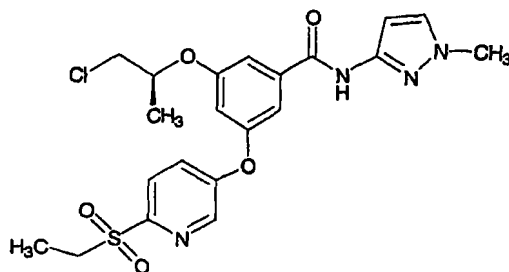
Preparation of 5-(2-fluoro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 152 was obtained as a colourless amorphous material by converting the hydroxy group of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide obtained in Production Example 126 into mesylate using methane sulphonyl chloride and triethylamine and thereafter reacting with tetrabutyl ammonium fluoride.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (dd, 3H, $J = 1.6, 6.2$ Hz), 3.24 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 6.84 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.16 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.32 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, $J = 2.3, 8.6$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.47 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 8.79 (m, 1H).

ESI-MS (M/E) = 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 153



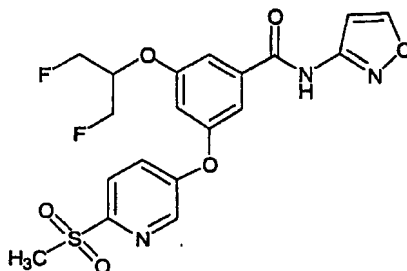
Preparation of 5-(2-chloro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 153 was obtained as colourless amorphous substance by converting hydroxy group of 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide obtained by Production Example 117 into mesylate by using triethylamine and methane sulphonyl chloride.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.45 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.41 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.63 (dd, 1H, $J = 5.0, 11.5$ Hz), 3.69 (dd, 1H, $J = 5.0, 11.5$ Hz), 3.79 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.83 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.18 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J = 2.7, 8.6$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.49 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 8.67 (m, 1H).

ESI... MS(M/B) = 479 (M+H) $^+$

Production Example 154



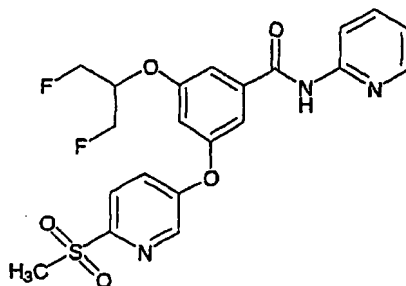
Preparation of 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy) benzamide.

The compound of Production Example 154 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-aminooxazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). δ = 3.24 (s, 3H), 4.59-4.70 (m, 2H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.96 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.19(m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J = 2.7, 8.5$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.29 (m, 1H), 8.49 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 9.60 (m, 1H).

ESI-MS(M/E) = 454 (M+H) $^+$

Production Example 155



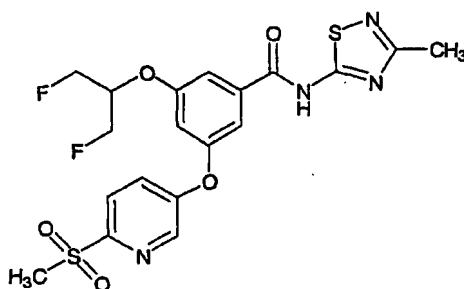
Preparation of 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide

The compound of Production Example 155 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, 1,3-difluoro-2-propanol and 2-aminopyridine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.24 (s, 3H), 4.60-4.70 (m, 2H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.93 (t, 1H, $J = 2.1\text{ Hz}$ poly), 7.10 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J = 2, 1, 8, 2\text{ Hz}$), 7.78 (dt, 1H, $J = (\text{sic})$), 8.09 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.30 (m, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J = 2.1\text{ Hz}$), 8.59 (br, 1H).

ESI-MS(M/E) = 464 ($M+H$) $^+$

Production Example 156



Preparation of 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl) benzamide

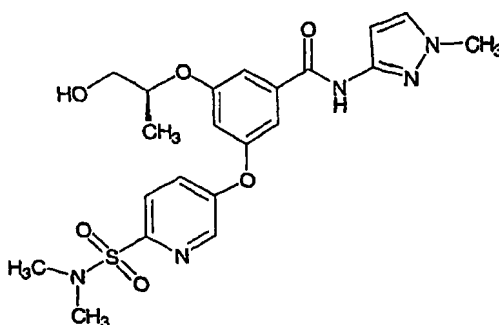
The compound of Production Example 156 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-methanesulphonyl pyridine, 1,3-difluoro-2-propanol and 5-amino-3-methyl-[1,2,4] thiadiazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.57-4.67 (m, 2H), 4.67-4.90 (m, 3H), 7.01 (t, 1H,

$J = 2.3\text{ Hz}$), 7.29 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.7\text{ Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J = 2.3\text{ Hz}$).

ESI-MS(M/E) = 485 ($M+H$)⁺

Production Example 157



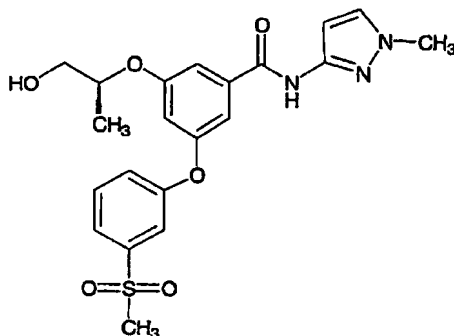
Preparation of 3-(4-dimethyl sulphamoyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 157 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 42, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 4-bromo-dimethylsulphamoyl benzene, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

¹H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.3\text{ Hz}$), 2.19 (brs, 1H), 2.74 (s, 6H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H, $J = 6.3\text{ Hz}$, -Hz (sic)), 6.79 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.13 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 2H), 7.77 (d, 2H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.55 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 475 ($M+H$)⁺, 473 ($M-H$)⁻

Production Example 158



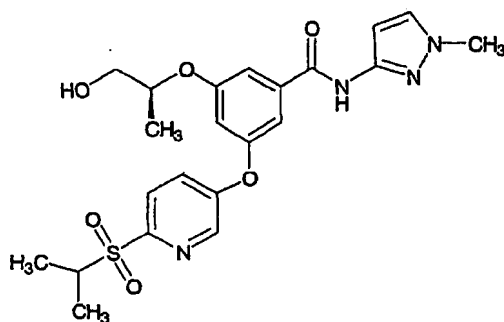
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(3-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 158 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 1 or 89, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 3-methylthio-phenyl boric acid, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.2\text{Hz}$), 2.08 (t, 1H, $J = 6.5\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 5H), 4.52-4.57 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J = 2.1\text{ Hz}$), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.54 (t, 1H, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J = 2.1\text{ Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J = 7.6\text{ Hz}$), 8.49 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Production Example 159



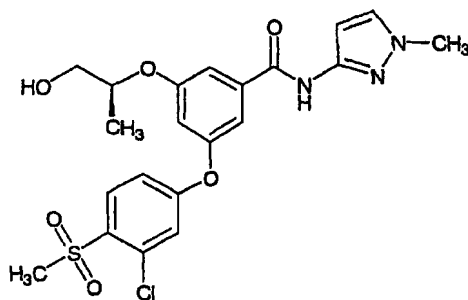
Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-isopropyl sulfonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 159 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 5-bromo-2-isopropyl sulfonyl pyridine, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 5.9\text{ Hz}$), 1.35 (d, 6H, $J = 6.7\text{ Hz}$), 2.25 (brs, 1H), 3.72 (septet, 1H, $J = 6.7\text{ Hz}$), 3.70-3.81 (gourd, 2H), 3.81 (s, 3H), 4/53-4-59 (m, 1H), 6.78-6.79(m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.43 (2.7 Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 8.6\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J = 2.7\text{ Hz}$), 8.60 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 473 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Production Example 160



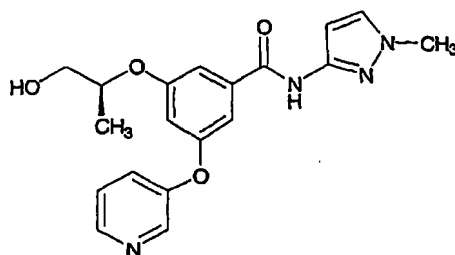
Preparation of 3-(3-chloro-4-methanesulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 160 was obtained as a white amorphous using the same process as in Production Example 42, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 4-bromo-2-chloro-methanesulfonyl benzene, (2R)-1-(*t*-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 3.28 (s, 3H), 3.76-3.80 (m, 5H), 4.54-4.59 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.8$ Hz), 7.14-7.15 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.33 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.75 (brs, 1H).

ESI-MS (m/e) = 480 ($M+H$) $^+$

Production Example 161



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide

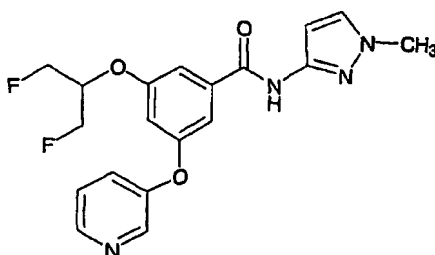
The compound of Production Example 161 was obtained as a white amorphous substance using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 3-iodopyridine, (2R)-1-(*t*-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.27 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.55

(m, 1H), 6.75 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.05 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.31-7.38 (m, 2H), 8.44 (m, 2H), 8.62 (m, 1H).

ESI-MS(M/E) = 369 (M+H)⁺

Production Example 162



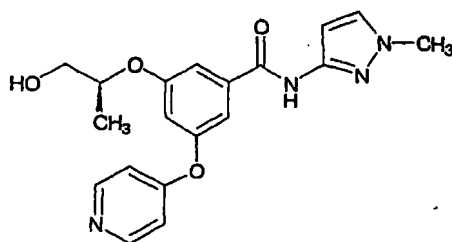
Preparation of 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl - ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide

The compound of Production Example 162 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 3-iodopyridine, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.77 (s, 3H), 4.55-4.67 (m, 2H), 4.67 (m, 3H), 6.79 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.82 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.30-7.38 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.70 (m, 1H).

ESI-MS (m/e) = 389 (M+H)⁺

Production Example 163



Preparation of 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide.

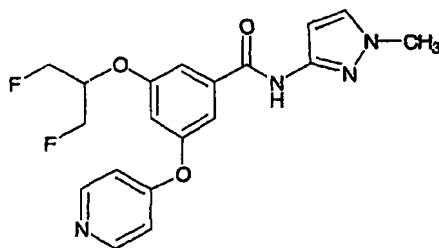
The compound of Production Example 163 was obtained as a white amorphous using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxymethoxy benzoic acid methyl ester, 4-chloropyridine hydrochloride, (2R)-1-(t-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxypropane and 3-amino-1-

methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 2.05 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.83 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.88 (dd, 2H, J = 1.6, 4.7 Hz), 7.15 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.83 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.51 (dd, 2H, J = 1.6, 4.7 Hz)

ESI-MS(M/E)= 369 ($M+H$) $^+$

Production Example 164



Preparation of 2-[3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid

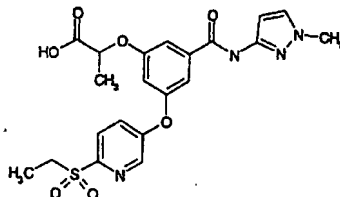
The compound of Production Example 164 was obtained as a white amorphous material using the same process as in Production Example 117, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 5-hydroxy-3-methoxy methoxy benzoic acid methyl ester,

4-chloropyridine hydrochloride, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (s, 3H), 4.58-4.67 (m, 2H), 4.67-4.82 (m, 3H), 6.79 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.89 (dd, 2H, J = 1.6, 4.7 Hz), 6.91 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 8.52 (m, 1H), 8.52 (dd, 2H, J = 1.6, 4.7 Hz).

ESI-MS(M/E) = 389 ($M+H$) $^+$

Production Example 165



Preparation of 2-[3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid

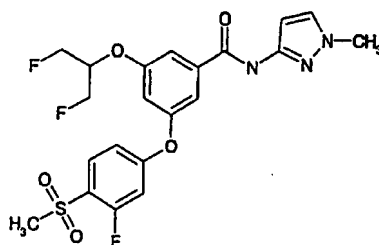
The compound of Production Example 165 was obtained as a white solid by converting the tert-butyl ester of 2-[3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-

phenoxy] propionic acid-tert-butyl ester obtained using the same method as in Production Example 1, using 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-hydroxy-benzoic acid methyl ester obtained by Production Example 117, 2-bromopropionic acid tert-butyl ester and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole, to a carboxyl group. The process to transform ester into carboxyl group was carried out in accordance with a literature method (for example Comprehensive Organic Transformations, Richard L, VCH Publishers Co, 1988 and the like), method in accordance with this or a combination of these and conventional methods.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.59 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.39 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.69-4.80 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.25 (1H, br), 7.37 (1H, br), 7.48 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.7\text{Hz}, 2.7$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

ESI-MS(M/E) = 475 ($M+H$) $^+$

Production Example 166



Preparation of 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide

The compound of Production Example 166 was obtained as a colourless amorphous material using the same process as in Production Example 2, a procedure in accordance with this or a combination of these and conventional procedures, using 3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl phenoxy)-5-hydroxy - benzoic acid methyl ester obtained using the same process as in Production Example 42, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole.

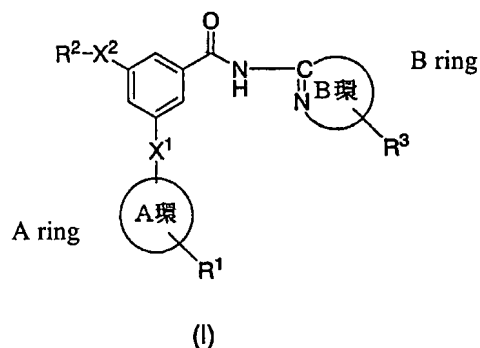
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.61-4.78 (5H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.83-6.94 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.94 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 8.37 (1H, brs)ESI-MS(M/E) = 484 ($M+H$) $^+$

Possible Applications in Industry

Heteroaryl carbamoyl benzenes represented by formula (1) in accordance with this invention is useful in the prevention and/or therapy of obesity or diabetes mellitus and diabetes mellitus complication in a sphere of drug by showing excellent glucokinase activity.

Patent Claims

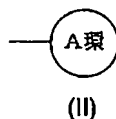
1. A compound of formula (I)



or pharmacologically acceptable salts thereof

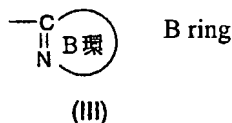
[wherein, X1 denotes an oxygen atom, sulfur atom or NH, and X2 denotes oxygen atom, sulfur atom or CH₂, R1 denotes one or two substituents that may be present on the ring A selected from the group comprising alkylsulfonyl group, alkanoyl group, lower alkyl group, hydroxyalkyl group, hydroxy group, alkylcarbamoyl group, alkyl sulphamoyl group, dialkyl sulphamoyl group, alkylthio group, alkoxy group, dialkyl carbamoyl group, alkoxycarbonylamino group, alkoxycarbonyl group, halogen atom, alkanoyl amino alkyl group, alkoxycarbonylamino alkyl group, alkylsulfonyl amino alkyl group, cyano group and trifluoromethyl group. R2 denotes straight chain or branched lower alkenyl group or lower alkyl group, or 3-7C cyclic alkyl group (wherein 1 carbon atom among the carbon atoms composing said ring (except the carbon atom bonded to X2) may be replaced with oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or CONH), that may have substituents selected from the group comprising halogen atom, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, hydroxy group, amino group (also said amino group may be substituted by one or two alkanoyl group or lower alkyl group), alkoxy group and N-alkylcarbamoyl group. R3 denotes one or two substituents that may be present on B ring selected from the group comprising the lower alkyl group, alkoxy group, alkylamino group, lower dialkylamino group, halogen atom, trifluoromethyl group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), amino alkyl group, alkanoyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group and cyano group.

The formula (II)



denotes an aryl group of 6-10 members or a heteroaryl group of 5-7 members, which may have 1 or 2

substituents represented by the aforesaid R1 in ring,
and the formula (III)



denotes a monocyclic or bicyclic heteroaryl ring where the carbon atom in the B ring which is bonded to the nitrogen atom of the amide group of formula (I) forms C=N with a nitrogen atom in said ring].

2. A compound in accordance with Claim 1 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein X1 is O or S and X2 is O or CH2.
3. A compound in accordance with Claim 2, wherein the A ring is phenyl group or 5-6 membered heteroaryl group, or pharmacologically acceptable salts thereof.
4. A compound in accordance with Claim 2, wherein the A ring is phenyl group.
5. A compound in accordance with Claim 2, wherein the A ring is 5 to 6 membered heteroaryl group.
6. A compound in accordance with any of Claim 4 or 5 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R1 is alkylsulfonyl group, alkanoyl group, hydroxyalkyl group, alkylcarbamoyl group, alkyl sulphamoyl group, dialkyl sulphamoyl group, dialkyl carbamoyl group, alkoxycarbonylamino group, halogen atom, alkanoyl amino alkyl group, alkylsulfonyl amino alkyl group, alkoxycarbonylamino alkyl group.
7. A compound in accordance with Claim 4 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the R1 is alkylsulfonyl group, alkanoyl group, hydroxyalkyl group, alkanoyl amino alkyl group, alkylsulfonyl amino alkyl group, alkoxycarbonylamino alkyl group.
8. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with Claim 4, wherein the R1 is alkylsulfonyl group, alkanoyl group, hydroxyalkyl group.
9. A compound in accordance with any of Claims 3-8 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the monocyclic or bicyclic heteroaryl ring where the carbon atom in the B ring which is

bonded to the nitrogen atom of the amide group of formula (I) forms C=N with a nitrogen atom in said ring and which may have 1 or 2 substituents represented by the aforesaid R3 in said ring, (except the case that said heteroaryl group is 5-alkoxycarbonyl-pyridin-2-yl group or 5-carboxyl-pyridin-2-yl group).

10. A compound in accordance with Claim 7 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the B ring has at least one heteroatom selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom, in addition to the nitrogen atom forming C=N with carbon atom in said ring bonded with nitrogen atom of amide group of the said formula (I).

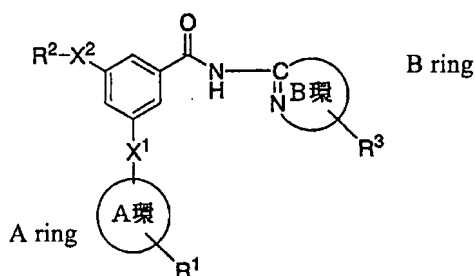
11. A compound in accordance with any of Claims 1-10 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R2 is 3-7C cyclic alkyl group (1 of carbon atom composing said ring may be substituted by oxygen atom, NH or N-alkanoyl group), straight or branched chain lower alkyl group or lower alkenyl group, which may be substituted by halogen atom, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, hydroxy group, amino group (also said amino group may be substituted by lower alkyl group of 1 or 2), alkoxy group, N-alkylcarbamoyl group or alkanoyl amino group.

12. A compound in accordance with any of Claims 1-11 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein the B ring is thiazolyl group, imidazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrimidinyl group, pyrido thiazolyl group or benzothiazolyl group.

13. A compound in accordance with any of Claims 1-12 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R3 is lower alkyl group, alkoxy group, halogen atom, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), amino alkyl group or alkanoyl group.

14. A compound in accordance with any of Claims 1 to 12 or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R3 is lower alkyl group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group).

15. The compounds represented by formula (I)



(I)

(each symbol is the same as above) are the compounds which are 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-ethoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 5-cyclopentyl oxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(2-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrazol-3-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrazin-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(3-methoxy-1-methyl-propoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyrimidin-4-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyrimidin-2-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide, 5-(2-amino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxymethyl-allyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-

benzamide, 5-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yl-oxy)-benzamide hydrochloride, 5-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(4-methyl-thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenoxy] propionic acid, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methylcarbamoyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide, 5-(2-acetylamino-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-cyclopentyl oxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, N-(4-acetyl-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-([1,2,4] thiadiazol-5-yl)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methoxycarbonyl-pyridin-2-yl)-benzamide, 6-[5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzoylamino] nicotinic acid, 5-(2-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-(5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzamide, N-(2,5-dimethyl thiazol-4-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methoxycarbonylamino methylphenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide,

3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methyl carbonylamino methyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methanesulphonyl aminomethyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-[4-(1-hydroxy-propyl)-phenoxy]-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 6-[3-isopropoxy-5-(thiazol-2-yl carbamoyl)-phenoxy]-nicotinic acid methyl ester, 3-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methanesulphonyl pyridin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(5-acetyl-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methoxycarbonyl-pyrazin-2-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(5-cyano-pyridin-2-yl-oxy)-5-isopropoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazole-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl-oxy)-N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b]-pyridin-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-thiazol-2-yl sulphanyl-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methyl sulphanyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-isopropoxy-3-(5-methyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-N-thiazol-2-yl-3-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 3-(3-fluoro-phenylthio)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(pyridin-4-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl sulphanyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)-benzamide, N-[3-hydroxymethyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy) benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-[5-methyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl] benzamide, 5-(hydroxy-1-methyl ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methoxy-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1,2,5-thiadiazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyridazin-3-yl)-benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(3-isopropyl-[1,2,4]-triazol-5-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-

hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, N-(4-cyano-thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methyl-iso thiazol-3-yl) benzamide, 5-(3-hydroxy-cyclopentyl oxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(5-methoxy-thiazol-2-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thiazol-2-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1H-[1,2,3] triazol-4-yl) benzamide, N-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta thiazol-2-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(thieno [3,2-d] thiazol-2-yl) benzamide, 3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-cyano-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-ethylsulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(3-hydroxy-1-methyl-propoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-ethane sulfonyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-isopropyl sulfonyl phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(4-hydroxy-4-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 3-(4-dimethylcarbamoyl-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(4-acetyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl sulphanyl) benzamide, N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methoxycarbonylamino methyl-phenoxy)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzamide, 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-

propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-isopropoxy-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl phenyl sulphanyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-cyclopropyl oxy-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-3-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid tert-butyl ester, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl)-benzamide, 3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(tetrahydrofuran-3-yl) benzamide, N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 2-[3-(4-methanesulphonylphenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide, 5-(2-fluoro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-chloro-1-methyl-ethoxy)-3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(pyridin-2-yl) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl pyridin-3-yloxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl) benzamide, 3-(4-dimethyl sulphamoyl phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(3-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(6-isopropyl sulfonyl pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 3-(3-chloro-4-methanesulphonylphenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-

methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-3-yloxy) benzamide, 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yloxy) benzamide, 2-[3-(6-ethane sulfonyl pyridin-3-yloxy)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbamoyl)-phenoxy] propionic acid, 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(3-fluoro-4-methanesulphonylphenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide, or pharmacologically acceptable salts thereof.

16. A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

17. A compound which is N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-(1-methoxymethyl-propoxy)-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

18. A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

19. A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-(2-methylthiazol-4-yl)-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

20. A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-([1,3,4] thiadiazol-2-yl sulphonyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

21. A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)-benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

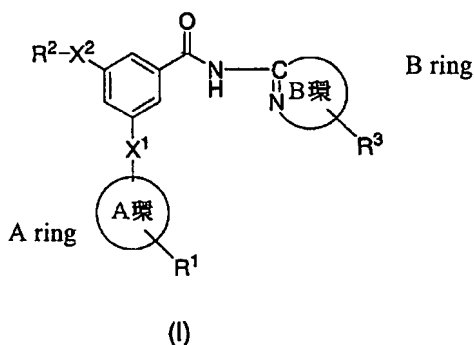
22. A compound which is 5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-3-(4-methanesulphonyl-phenoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

23. A compound which is 3-(3-fluoro-4-methanesulphonyl-phenoxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

24. A compound which is 3-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.

25. A compound which is 3-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-5-isopropoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.
26. A compound which is 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl-pyridin-3-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.
27. A compound which is 3-(6-ethane sulfonyl-pyridin-3-yloxy)-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethoxy)-N-(isoxazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.
28. A compound which is 5-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-3-(6-methanesulphonyl-pyridin-3-yloxy)-N-(pyrazol-3-yl) benzamide or pharmacologically acceptable salts thereof.
29. A medicinal composition which is formed from the following (1) to (3) to be used for treatment prevention and/or delaying the development of type II diabetes.

- (1). The compound which is represented by formula (I).



(each symbol is the same as above)

- (2). One or more compounds selected from the group comprising following (a)-(g).

- (a) Other glucokinase activator.
 - (b) Bisguanide.
 - (c) PPAR agonist.
 - (d) Insulin.
 - (e) Somatostatin.
 - (f) α -glucosidase inhibitor, and
 - (g) Insulin secretion promoter.
- (3). Pharmacologically acceptable carriers.

30. A glucokinase activator, wherein the effective ingredient comprises the compound in accordance with any of Claims 1 to 28.

31. An agent for preventing and/or treating diabetes, wherein the effective ingredient comprises the compound in accordance with any of Claims 1 to 28.

32. An agent for prevention and/or therapy of obesity, wherein the effective ingredient comprises the compound in accordance with any of Claims 1 to 28.

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.